Эврика

Н. БОЧКОВ

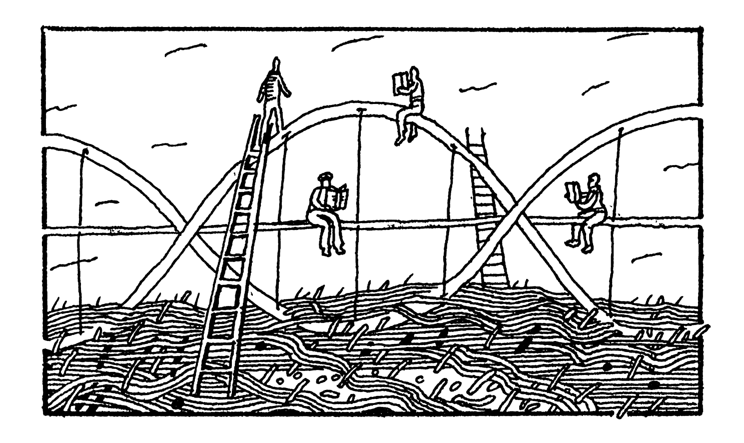
ГЕНЫ И СУДЬБЫ




Обработка:
krestik

Н. БОЧКОВ

ГЕНЫ И СУДЬБЫ



МОСКВА
«МОЛОДАЯ ГВАРДИЯ»
1990

ББК 52.5
Б 86

Бочков Н. П.

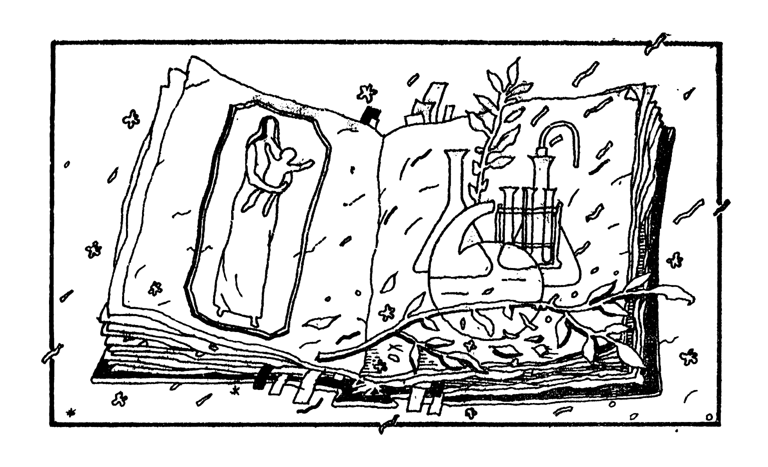
Б 86 Гены и судьбы. — М. : Мол. гвардия, 1990. — 255 [1] с., ил. — (Эврика).

ISBN 5-235-00804-9

Научно-художественная книга о проблемах медицинской генетики, о ее возможностях в решении социальной задачи: хорошее здоровье — каждому!

Б $\frac{1903020000—273}{078(02)—90}$ 215—91 ББК 52.5

ISBN 5-235-00804-9



Глава 1
К ЧИТАТЕЛЮ

Перед вами книга о генетике, науке о наследственности и изменчивости, о ее целях и проблемах, победах и неудачах, поисках и открытиях. Оговорюсь сразу: в этом рассказе безусловное предпочтение будет отдано наследственности человека — предмету моего научного интереса. Любой рассказ о науке невозможен без рассказа о людях, просто работавших в ней или составивших ее славу и гордость. Личность ученого, его талант, социальная и гражданская позиция занимали в развитии генетики, может быть, больше, чем в других науках, особое место.

Генетика — одна из главных теоретических основ селекции, и потому ее прогресс способствует повышению плодородия полей, продуктивности животноводства, а в целом успешному разрешению продовольственной проблемы. С генетикой связаны также надежды в борьбе за здоровье человека, главным образом за счет ранней диагностики, профилактики и эффективного лечения наследственных болезней.

Генетические исследования особенно притягательны для ученого тем, что одновременно широки по своим размахам и чрезвычайно глубоки по направленности, ибо включают в себя великое множество процессов и явлений: от первичных химических трансформаций в

нуклеиновых кислотах до генетических механизмов взаимодействия биологических сообществ.

Творческий почерк исследователя-генетика в чем-то похож на почерк любого ученого из области естественных наук. Он должен оригинально подходить к изучаемой проблеме, уметь обобщать и сопоставлять факты, приходить к неординарным, единственно правильным выводам, планировать изящные эксперименты и филигранно осуществлять их. Однако генетикам в гораздо большей степени, чем другим биологам и медикам, необходимы элементы абстрактного мышления и широкий диапазон знаний в смежных, а иногда и несмежных научных областях.

В объективном естественнонаучном познании общебиологических процессов живой природы генетика сосредоточила свое внимание на изучении первичных свойств организмов, сделавших возможной саму эволюцию жизни на Земле, — наследственности и изменчивости.

Развиваясь от эмпирических наблюдений к обобщениям, на основе которых каждый раз строились новые гипотезы, проверявшиеся экспериментами и снова рождавшие еще более глубокие обобщения, генетика не раз и не два открывала за кажущейся сложностью уникальную по своей гениальности простоту, а явная простота, пройдя свой строгий «досмотр», представала вдруг в необычайно сложном свете.

Своим рождением генетика в прямом смысле слова обязана прогрессу биологии. Ведь ее первоисточники — это наблюдения человека за домашними животными, это первые ботанические опыты. Со временем генетика взяла за основу экспериментальное скрещивание, а когда такого подхода стало недостаточно, то она привлекла для своего развития математические, физические, химические и другие методы. Это привело к тому, что в ее недрах родились со временем основы неизвестной прежде науки — молекулярной биологии.

Впрочем, весьма расплывчатое понятие «со временем» ассоциируется с вполне конкретным и очень значительным событием в биологии XX века — созданием модели пространственной структуры ДНК (знаменитой «двойной спирали» дезоксирибонуклеиновой кислоты). Именно это открытие лауреатов Нобелевской премии

Джеймса Уотсона и Френсиса Крика дало ученым ответ сразу на две сокровенные загадки природы: каким образом в молекуле ДНК записана генетическая информация и как она передается по наследству. Тайнопись наследственности оказалась, как все в природе, до предела простой: ДНК как хранительница наследственной информации оказалась всего лишь определенной комбинацией четырех нуклеотидов: аденина (А), гуанина (Г), тимина (Т), цитозина (Ц).

Открытие двухспиральной структуры ДНК стимулировало реализацию весьма заманчивой идеи понимания принципов биологического кодирования. Разумеется, для этого оказались необходимы объединенные усилия собственных «полпредов», да и представителей не только биологической науки, особенно с 50-х годов, когда стала все более и более ясна необходимость применения физических, химических, математических методов для анализа явлений в животном организме.

Так или иначе, а жажда вечного познания заставляла исследователей идти все дальше, чтобы открывать все новое и новое. Что же влекло к генетическим проблемам самые выдающиеся умы нашего столетия?

Думаю, что в первую очередь процесс научного познания. И прежде всего потому, что он не знает ни временных ограничений, ни государственных границ, ни национальных или религиозных различий. К тому же, как известно, ученые никогда не останавливаются на достигнутом. Это удивительное свойство одни считают врожденным даром, другие — приобретенным качеством.

Что же касается конкретно генетики, то немаловажное стимулирующее значение в ее развитии имело решение практических задач. Возможность понять и использовать для многочисленных нужд устройство и работу гена, заставить его трудиться над практическими проблемами означало бы и решение многих глобальных проблем, стоящих перед современным человечеством. Той же продовольственной, например. В общем, перспективы открывались удивительные и совсем не иллюзорные. Кроме того, рассекречивание тайн наследственности давало возможность по-новому оценить и уже ранее достигнутое, но не полностью понятное.

Взять хотя бы возможность предвидения нужных

свойств в селекции сельскохозяйственных животных и растений: яйценосности у птицы, цвета шкурки у пушных зверей, формирования короткостебельности у злаков (дабы «кормить» не соломину, а тяжелый колос), засухо- и морозоустойчивости, числа зерен в колосе и т. д. Селекционер, прежде трудившийся над теми же самыми проблемами нередко целую жизнь, получил наконец уникальную возможность осуществить свои мечты в считанные годы. Недаром, оценивая эти удивительные перспективы, наш выдающийся ученый Н. И. Вавилов сказал: «Научная работа в генетике и смежных с нею областях имеет в настоящее время одну особенность, делающую ее привлекательной для исследователя, это — исключительно ясная, конкретная постановка проблем...» Эта привлекательность по тем же причинам сохраняется и сегодня.

В книге, которую вы держите сейчас в руках, написано об одном из самых сокровенных таинств природы — наследственности и изменчивости. Речь пойдет о материальных носителях наследственности — хромосомах и генах. Тех самых генах и хромосомах, о которых в любом современном учебнике по биологии говорится, что именно через них передается наследственность. Однако должно было миновать целое столетие, прежде чем тайное стало явным, а наследственность стала бы изучаться на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях.

Думаю, что в наши дни трудно, а может быть, даже и невозможно отыскать в научном мире человека, рискнувшего бы отрицать увлекательность познания генов и хромосом, изучения их функции. И можно только вообразить, во сколько раз сложнее этот путь оказался при изучении наследственности человека. Ведь человек не мог стать предметом экспериментального манипулирования. К тому же он всегда представлял собой результат биологической и социальной эволюций, взаимодействие которых особенно сложно и загадочно. Да и понимание сути биологической природы человека — задача нелегкая. И только прогресс генетики человека позволяет оценивать его эволюционные связи как биологического вида с другими видами приматов и млекопитающих в терминах молекулярного и хромосомного соответствия его «прародителям».

Одновременно новые методы позволили заняться и «инвентаризацией» наследственных признаков в отдельных семьях и в больших популяциях. И хотя один из величайших авторитетов рода людского Лев Николаевич Толстой сказал как-то, что все счастливые семьи похожи друг на друга, а каждая несчастливая семья несчастлива по-своему, посмею все же не согласиться с ним до конца.

Спору нет, с социальной точки зрения это так. А с биологической? Исходя из многообразия наследственных признаков, счастье всех счастливых семей столь же разнообразно, отлично друг от друга, как и несчастье несчастных. Такова, увы, жизненная аксиома. С точки зрения генетики несчастливыми семьями считаются те, в которых есть дети с наследственными болезнями. В чем же причины многообразия наследственных признаков человека и почему в некоторых семьях рождаются больные дети?

Причины — в наследственности, одном из фундаментальных свойств жизни. И я постараюсь как можно понятнее рассказать здесь о принципах передачи признаков, отразив наиболее волнующие и сложные вопросы наследственного здоровья людей, то есть те самые вопросы, от которых в конечном счете и зависит счастье или несчастье каждой семьи, каждого человека.

Но для этого необходимо прежде всего познакомиться с причинами и механизмами возникновения наследственных заболеваний, которые поставляет «беспорядочная» наследственная изменчивость, происходящая в живой природе на протяжении всей эволюции.

Думаю, что вам небезынтересно будет узнать одну удивительную особенность о природе человека. С генетической точки зрения не существует принципиальной разницы между нормальной наследственной изменчивостью и наследственными болезнями. К этому пониманию пришли не сразу. Еще в прошлом столетии родилась концепция «вырождающихся семей». Речь шла о семьях, в которых наследственные болезни встречались в нескольких поколениях. Она еще имела права гражданства до 30-х годов XX века. Первым против этой порочной идеи, отнимавшей у людей будущее, выступил основатель клинической генетики в СССР Сергей Николаевич Давиденков. Врач, ученый, гуманист, он подверг

научно обоснованной критике само утверждение о вырождении таких семей. Хочу подчеркнуть, что свою концепцию С. Н. Давиденков отстаивал именно в те времена, когда в фашистской Германии целый ряд генетиков и антропологов (некоторые с мировой известностью) «обосновывали» расовую гигиену, доказывая необходимость генетического очищения человечества, подводя научный фундамент под гитлеровскую политику геноцида применительно к неарийским расам.

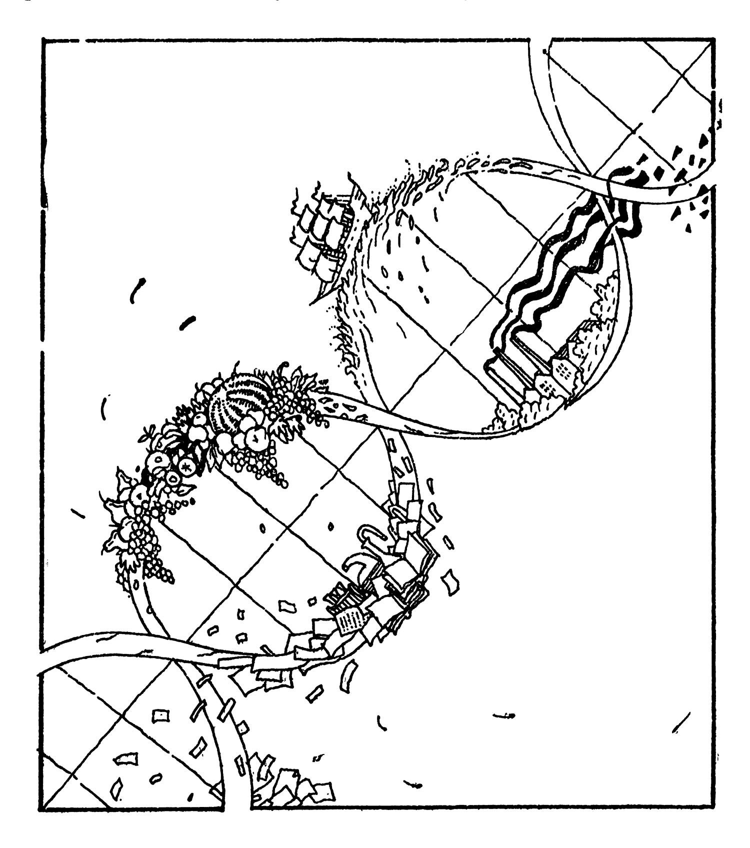
Тому, кто посвятил себя генетике, не только приходится непрерывно работать в лабораториях, библиотеках, клиниках, на опытных полях, сражаться за нее (как это выпало на долю Н. И. Вавилова), отстаивать свои позиции и многое другое, но одновременно они должны и популяризировать основные положения своей науки. Причем аудитории могут оказаться самыми разными — и по составу, и по подготовленности к восприятию материала, и, разумеется, по возрасту. Мне, например, вспоминается случай, когда пришлось рассказать популярно о наследственности всего для... одного человека. Случилось это в Соединенных Штатах Америки, куда я был командирован Советским комитетом «Врачи за предотвращение ядерной войны». Наши американские коллеги, дабы мы лучше «вжились» в «американский образ жизни», расселили нас не в гостиницах, а в американских семьях.

Так вот, в той семье, где довелось мне прожить несколько дней, была 14-летняя девочка. Узнав, что я генетик, она спросила меня: «А почему я не похожа на маму? Почему у меня не мамины волосы?» И тогда мне пришлось рассказать ей не только о том, как передаются признаки по наследству, но и как они развиваются на основе взаимодействия наследственности и среды, о многоступенчатой системе реализации действия генов, и, наконец, об их неравнозначности, чем и объясняется тот факт, что некоторые дети больше похожи на одного из родителей, другие — меньше. По одним признакам они сходны с ними, по другим — нет.

И вот что удивительно: каждый раз, когда приходится объяснять кому-то этот вроде бы тысячекратно знакомый материал, вновь и вновь увлекаешься им сам. Да и как остаться равнодушным, говоря о том, как передаются признаки по наследству, как прослеживаются

признаки в семье (этот метод называется у генетиков генеалогическим), какое чудо природы — идентичные, то есть одинаковые, близнецы (существует даже близнецовый метод изучения наследственности человека), какие различия наблюдаются в наследственности разных людей, этнических групп, рас (популяционно-статистический метод). И хотя все эти методы родились еще в конце прошлого столетия, они и в наши дни исправно служат генетике человека, которая пополнилась цитогенетическими, биохимическими, молекулярно-генетическими методами.

Что же дает человечеству то разнообразие, за которое «ответственна» перед природой наследственность? Представьте, как скучно и неинтересно было, если бы



все мы физически и психически оказались как две капли воды похожими друг на друга. Миру нужны не только гении, такие, как Моцарт, Пушкин, Леонардо да Винчи, но и те, кто их самозабвенно слушает, читает, смотрит. Искусство гениев пробуждает в каждом человеке его творческие силы. И тогда создаются летательные аппараты, новые материалы, изумительные по красоте цветы, талантливые фильмы, спектакли.

Центральным вопросом для понимания наследственного многообразия людей, проявляющегося в физических и психических особенностях каждого человека, является вопрос о взаимодействии генов в развитии организма. Чтобы понять его до конца, необходимо дальнейшее изучение и самих генов (здесь прогресс во многом уже достигнут), и механизмов их функционирования в зависимости от условий. Ведь унаследованная от родителей индивидуальная биологическая программа реализуется в конкретной, также индивидуальной для каждого человека среде. Но «среда» в данном случае — это не только воздух, вода, пища, но и социальное окружение. Все это в совокупности и обусловливает индивидуальность, неповторимость личности.

Часто, характеризуя особенности генетики и ее место среди других наук, говорят, что в биологии она занимает центральное место. Преувеличения в подобной оценке, на мой взгляд, нет. Дело в том, что именно генетика выступает в роли своеобразного переводчика с «языка» всех наук о живом. Это ответственное лидерство принадлежит ей в современном естествознании по праву, потому что благодаря своим концепциям и методам она дает надежные и рациональные объяснения, позволяющие осмыслить и слить воедино самые разнообразные биологические явления. А поскольку к их числу относятся и болезни человека, генетика по праву становится одним из краеугольных камней фундамента современной медицины. Особенно важен обширный ее раздел — медицинская генетика, которая изучает роль наследственности в патологии человека. Глубина проникновения генетики в медицину обусловливает ее тесный контакт почти со всеми направлениями клинической медицины, особенно с педиатрией, акушерством, неврологией, психиатрией.

Вряд ли стоит объяснять, как остро современное

здравоохранение нуждается в эффективных методах профилактики, диагностики и лечения наследственных болезней. Речь здесь идет о мутациях (изменениях), накопившихся в популяциях человека в результате эволюции и о возникающих вновь уже в наши дни.

Наследственные аномалии прослеживаются на протяжении многих поколений и даже веков. Так, в костях, найденных при раскопках, обнаруживают наследственные аномалии, сходные с теми, что наблюдаются и у современного человека. К их числу, например, относится сращение костей пальцев, передававшееся у потомков знаменитого английского полководца Джона Тальбота на протяжении 14 поколений. А высокая частота тяжелейшего заболевания печени — порфирии — среди белого населения Южно-Африканской Республики оказалась связанной с тем, что первые переселенцы из Европы (400 лет назад) страдали именно им.

Есть аналогичные примеры и у нас в стране. Так, исследовав кровь нескольких десятков тысяч жителей Азербайджана, Средней Азии, врачи и генетики обнаружили в этом регионе гораздо более высокую частоту наследственной анемии (малокровия) по сравнению с населением России. О чем же говорят данные факты?

В первую очередь о том, как важно знать механизмы распространения случайно возникших мутаций. И потому их изучение является предметом многочисленных исследований, осуществляемых объединенными усилиями врачей и генетиков.

Здесь, вероятно, стоит сказать, что интерес к наследственным болезням стал особенно возрастать по мере развития медицины и здравоохранения. Успешная борьба с тяжелыми инфекционными заболеваниями, ликвидация эпидемий и тех недугов, которые обусловливались социальными причинами (например, туберкулез, сыпной тиф), выдвинула наконец проблему изучения наследственных болезней на одно из первых мест.

Стоит обратить внимание читателя на следующий факт, с которым ему наверняка приходилось встречаться в жизни. Если речь заходит о распространенной болезни, от которой страдают многие, то от медицины

тотчас требуют принятия самых незамедлительных мер по борьбе с нею. Возьмите, к примеру, время от времени прокатывающиеся по планете эпидемии гриппа. К сожалению, к наследственным заболеваниям отношение совсем иное. Для многих работников здравоохранения они всего лишь болезни «вообще», весьма редкие и чуть ли не экзотические. Но в семье, где такая болезнь олицетворяет собой несчастье, к ней относятся по-иному. Здесь она — конкретная причина несчастья. И для врачей, пытающихся помочь своим пациентам, она тоже — конкретная. С ней необходимо бороться. Так что, не боясь показаться банальным, рискну повторить вывод, который усвоил во время учебы в медицинском институте: любые достижения науки должны быть направлены на предотвращение болезней или, где это еще невозможно, — на уменьшение человеческих страданий. Даже в том случае, если речь идет о судьбе одного-единственного больного человека.

Так как же и чем конкретно может помочь генетика людям, страдающим наследственными болезнями?

Как вы узнаете из этой книги, очень многим. Прежде всего она способна предупредить большой «груз» этих болезней. Здесь просто незаменимы и медико-генетические советы при планировании деторождения, и ранняя дородовая диагностика, и хирургическая коррекция, и диетотерапия, и еще многое, многое другое.

Сегодня возникновение и развитие наследственных болезней в главном уже не представляет секрета, поскольку известен весь их путь — от первичного продукта гена до формирования патологического признака. Значит, надо научиться делать на каком-то этапе данного пути соответствующую коррекцию, чтобы исправить унаследованную ошибку природы. Разумеется, это несколько труднее, чем пластическая операция по исправлению формы носа или дефекта губы. Но тем человек и велик, что для него практически не существует невозможного.

Уже сегодня детей с врожденной патологией оперируют сразу после рождения. Разрабатываются методы внутриутробного лечения, в том числе хирургического. Более того, уже предпринимаются попытки введения синтезированных генов в клетки человека.

И все это для того, чтобы сделать каждого из нас счастливым, отвести беду обреченности. И не надо думать, что, борясь с наследственными заболеваниями, мы исправляем несправедливость, проявленную природой только сегодня. Нет, это и забота о будущем. А человечество должно торопиться в своей заботе о нем. Ведь уже налицо, и все отчетливее и ярче проявляют себя не встречавшиеся ранее в его истории явления.

Первое из них — глобальная миграция населения, за которой, соответственно, следуют смешанные браки. Прежде во все времена существовали так называемые территориальные, национальные, классовые, религиозные и прочие ограничения для заключения браков. Ведь человечество веками существовало в виде племен, родов, изолированных деревень, маленьких княжеств. И всего лишь за какие-то 100—200 лет (а особенно в последние несколько десятилетий) произошло резкое изменение брачной структуры. Словно невидимый миру смерч разбросал, смел все существовавшие прежде запреты и табу на воссоединение двух людей. А что мы знаем о возможных последствиях такой широкой миграции? Очень немного.

Второе глобальное явление, имеющее непосредственное отношение к обсуждаемой здесь теме, — резкое возрастание численности населения Земли (с одновременным уменьшением количества детей в семье). Так что, если в прежние времена естественный отбор в разных семьях проявлялся по-разному из-за наследственной отягощенности (разное количество беременностей, родов, выживших детей), то теперь все семьи «сравнялись», имея одного-двух детей.

И наконец, третье — необычайно быстрая смена условий окружающей среды. Прежде всего ее загрязнение. Например, в некоторых городах СССР выбрасывается в воздух более двух тонн вредных веществ на одного человека в год. Не повредит ли современная экология наследственности человека? Не изучив данной проблемы, нельзя устранить и потенциальную угрозу здоровью будущих поколений. Да, научно-технический прогресс изменяет среду. Сегодня об этом известно всем. Остановить его не в силах ни одно, даже самое мощное государство в мире. О данном факте надо помнить, проектируя химические предприятия, атомные

станции. Помнить и заранее думать о безопасности человека и его будущих поколений.

Неудивительно, что генетика человека уже сейчас относится к наукам, достижения которых должны подвергаться прежде всего анализу и с моральной точки зрения. Она давно знакома с нравственными подходами к решению своих проблем. Ведь евгеника — наука об улучшении природы человека — родилась в ее недрах. К сожалению, «улучшение» осуществлялось зачастую в виде насильственной стерилизации и других весьма негуманных методов.

Между тем генетика должна служить благу человечества. Не случайно XIV Международный генетический конгресс (Москва, 1978 г.) проходил под девизом «Генетика и благосостояние человечества». И это не только главный мотив данной книги, но и предмет раздумий и активных действий для всех, кто работает в генетике. Общими усилиями должны быть созданы подходы к такой системе охраны наследственного здоровья, в которой соблюдение интересов общества не попирало бы индивидуальные права личности, а забота о здоровье человеческого рода в целом совпадала бы с заботой о здоровье каждого.

Вот почему перед теми, кто решил сегодня посвятить себя служению генетике, стоят необозримо бóльшие задачи, чем перед прошлыми поколениями ученых. Общий смысл их заключается в том, чтобы сохранить все уникальное многообразие свойств человека, сделавшего его Человеком разумным. Здесь придется решать проблемы не только высоконаучные, но и социальные. А они могут возникать неожиданно, отчего их острота, разумеется, не становится меньше.

Вот какая проблема возникла, например, в связи с успехами генной инженерии или рекомбинантной ДНК в начале 70-х годов. Об истоках ее Джеймс Уотсон написал так: «Когда я был мальчишкой в Чикаго, ученый представлял собой плохо оплачиваемого и не от мира сего мечтателя, умного или даже гениального, но не способного сообщить публике что-нибудь более значимое, чем школьные истины. Потом появились Оппенгеймер и атомная бомба, и физики стали важными персонами, без которых ни мы, ни генералы теперь жить не можем. Другое дело — биологи. Никто не думал, что

они могут представлять для кого-нибудь угрозу: да они скорее вырастят полезный гибридный злак или в один прекрасный день вылечат рак... И вдруг говорят, что ДНК, материал, составляющий наши гены, может всех нас уничтожить и что мы, биологи, имеем теперь свою собственную дьявольскую бомбу...»

Но почему, собственно, возникло это опасение? Как родилась сама мысль о возможности и, главное, о последствиях создания «генетической» бомбы?

Почвой для нее послужили несколько событий, происшедших независимо друг от друга в различных лабораториях и научных центрах США. Коротко их содержание можно изложить следующим образом. Летом 1971 года один из сотрудников лаборатории, руководимой Дж. Уотсоном, Р. Поллак узнает о том, что в другой лаборатории П. Берг планирует эксперимент по встраиванию ДНК онкогенного вируса в наследственный аппарат (геном) кишечной палочки. Эта информация чрезвычайно встревожила Р. Поллака, поскольку сам он вместе с сотрудниками коллектива лаборатории Дж. Уотсона занимался изучением вирусов, вызывающих рак у животных. Но кишечная палочка — это безобидная флора, которая постоянно присутствует в кишечнике животных и человека. Не приведет ли опасный эксперимент, задуманный П. Бергом, к тому, что «джинн выйдет из сосуда»? Ведь измененная кишечная палочка с опасным геном может поселиться в кишечнике человека. Ученый немедленно излагает свое опасение коллеге. П. Берг откладывает запланированные опыты.

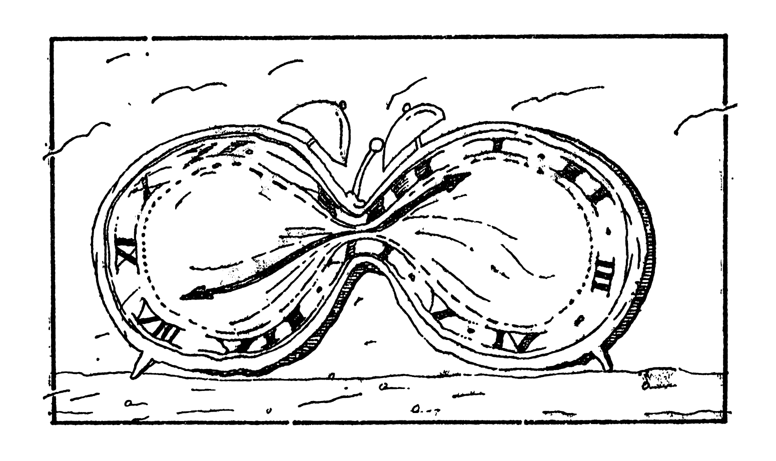
Не будем далее описывать все детали обсуждения на двух специальных конференциях проблемы предотвращения биологической опасности работ по генной инженерии. Действительно, вскоре были сконструированы бактерии с чужеродным геном. Тогда-то (в 1974 г.) ведущие генетики многих стран (в том числе СССР) приняли решение о мерах предосторожности работы с рекомбинантными молекулами ДНК. Решение на первых порах, может быть, кое-кому казалось излишне ограничивающим возможности работы с ДНК. Но социальная ответственность генетиков диктовала им свои требования, и они исходили из того, что «возможная переоценка биоопасности предпочтительнее, чем ее недо-

оценка». И я, как врач и генетик, всегда разделял данную точку зрения. Достижения генетики должны служить благу человечества, а не подвергать опасности само его существование.

К вышесказанному хотелось бы добавить, что генетики, когда это было необходимо, выступали с высоких гражданских позиций в оценке тех или иных явлений общественной жизни. Так, на VI Международном генетическом конгрессе в 1939 году они приняли манифест против расовой дискриминации. Это было как раз в то время, когда Гитлер уже приступил к осуществлению геноцида. А спустя более чем 40 лет, в 1983 году, на Международной конференции по мутагенам окружающей среды в Токио ученые разных стран, в том числе США, подписывают обращение за прекращение гонки ядерных вооружений, подписывают в тот период, когда она достигает невероятного ускорения. И я тоже удостоился чести подписать этот документ.

Но гражданская позиция ученого должна проявляться не только в том, чтобы не допустить, предотвратить неправильное использование генетических открытий, но и в том, чтобы как можно активнее содействовать своевременной реализации ее достижений в сельском хозяйстве, медицине, микробиологической промышленности.

Вот, пожалуй, и все, что хотелось бы сказать читателям в этом предисловии. А теперь — в путь. Нас ждут на страницах этой книги загадки, тайны, захватывающие дух перспективы науки, имя которой — генетика.



Глава 2
ПРИКОСНОВЕНИЕ К ТАЙНЕ

Приходилось ли вам хоть однажды задумываться над тем, как многообразен и прекрасен мир, окружающий нас? Сколь неповторим в нем каждый кустик, каждый цветок, каждое животное—одним словом, все то, что на языке науки именуется формами жизни? Но если мысль эта хотя бы раз вас посетила, то за ней должна была непременно последовать и другая: откуда и как появилось все это разнообразие, что, наконец, явилось основой многомиллионного сообщества животных, растений, микроорганизмов?

Сегодня ответ на данный вопрос ни для кого не составляет затруднений — это эволюция. Ей одной, и только ей, мы обязаны радостью созерцать столь разный, разный мир. Все явления осуществляются по своим законам, и эволюция — тоже. За открытие законов, по которым эволюция развивается, человечество благодарно целой плеяде выдающихся биологов, среди которых Ч. Дарвин занимает особое место.

Но вернемся вновь к неперестающему вот уже несколько тысячелетий поражать человечество многообразию живой природы. Вернемся, чтобы задать себе, казалось бы, весьма тривиальный вопрос: если эволюция столь разных организмов, приспособленных к существованию в разных условиях, оказалась возможной, не ле-

жит ли в их основе какой-то общий принцип строения?

Да, лежит. Это клетка. Открытие клеточного строения организмов стало одним из самых крупных открытий XIX века в биологии.

Понимание сущности жизни невозможно без понимания элементарной единицы живых организмов — клетки. Именно в клеточном строении организмов выражается единство всего живого. Правда, истина эта только с высот современных знаний кажется прописной. Ее долгое время не понимали, не воспринимали даже самые выдающиеся умы. Согласитесь, сколь странно звучат сегодня слова гениального Льва Толстого (статья «О назначении науки и искусства»): «Ботаники нашли клеточку и в клеточках-то — протоплазму, а в протоплазме еще что-то, и в той штучке еще что-то. Знания эти, очевидно, долго не кончатся, потому что им, очевидно, и конца быть не может, и потому ученым некогда заняться тем, что нужно людям. И потому опять со времени египетской древности и еврейской, когда уже была выведена и пшеница, и чечевица, до нашего времени не прибавилось для пищи народа ни одного растения, кроме картофеля, и то приобретенного не наукой...».

Но пройдет совсем немного времени, и мир узнает, что именно изучение «клеточек», а в них еще каких-то «штучек» и явилось основой прогресса в биологии в XX веке.

Сколь полно оправдались эти надежды, нам с вами сегодня прекрасно известно. Вот она — клетка — таинственное начало всего живого на Земле: от простейшего организма, состоящего из единственной клетки, до самых высокоорганизованных и сложных. Разные по размеру и форме, все они построены по одному и тому же принципу.

Зарождение человека начинается со слияния мужской и женской зародышевых (половых) клеток — яйцеклетки и спермия.

Яйцеклетка человека была описана в 1827 году основателем эмбриологии академиком Карлом Бэром, прославившим русскую науку своими выдающимися открытиями. Она имеет округлую форму. Как и в каждой клетке, в ней четко определяются цитоплазма и ядро. Ее диаметр составляет $^1/_7$ миллиметра (130—140 мик-

рон). Вес ее — 0,0015 миллиграмма. В этом микроскопическом образовании содержится все, что мать передает по наследству своему будущему ребенку. Яйцеклетка защищена слоем клеток и так называемой (прозрачной) оболочкой. Сложное строение яйцеклетки особенно хорошо можно видеть под электронным микроскопом.

Сперматозоид — мужская зародышевая клетка — имеет вытянутую форму и значительно меньше по размеру, чем яйцеклетка. В нем различают головку (3—5 микрон длиной), среднюю часть (3—6 микрон) и хвост (30—50 микрон). По форме это не типичная клетка, но по существу — клетка, которая в процессе созревания освободилась от цитоплазмы и стала приспособленной к выполнению своих первоначальных функций — нахождению яйцеклетки и внедрению в нее, то есть к оплодотворению.

Впервые описание сперматозоида человека было сделано в 1667 году изобретателем микроскопа А. Левенгуком. Несмотря на то, что сперматозоид в 85 000 раз меньше яйцеклетки, по передаче наследственных свойств он практически равноценен ей.

Процесс созревания зародышевых клеток у мужчин и женщин неодинаков. У женщин ежемесячно (в среднем один раз в 28 дней) созревает одна яйцеклетка, причем половину этого срока яйцеклетка находится внутри яичника, в фолликуле, который после созревания лопается. И далее яйцеклетка продолжает развиваться (созревать) в яйцеводе, или фаллопиевой трубе. И так каждый лунный месяц. Эти процессы строго регулируются гормонами.

У мужчин образование семени происходит непрерывно. Образующееся семя накапливается в семенных пузырьках. Из нескольких миллионов сперматозоидов лишь немногие достигают яйцеклетки, а внутрь ее проникает только один. Процесс этот с физиологической точки зрения довольно сложный. Ведь сперматозоид должен растворить твердую оболочку яйцеклетки и проникнуть внутрь, чтобы содержащиеся в нем наследственные структуры объединились с таковыми яйцеклетки. При слиянии яйцеклетки и спермия одновременно срабатывает механизм «защиты», предохраняющий

яйцеклетку от проникновения неограниченного количества спермиев.

Биология любого вида требует соблюдения принципа: на одну яйцеклетку — один сперматозоид, и не более. Оплодотворенная яйцеклетка должна «закрыть» возможность проникновения для других сперматозоидов после проникновения первого. Иначе нарушится генетическая целостность вида, его биологическая упорядоченность. Слияние зародышевых клеток обеспечивается сложными иммунологическими и ферментативными процессами. Но не будем на них останавливаться потому, что это больше область эмбриологии, а не генетики, хотя обе науки в этом вопросе очень близки друг к другу.

Длительное время о тонком строении зрелой яйцеклетки и, особенно о самом процессе оплодотворения судили на основании экспериментов на животных. Оставалось, однако, неясным — так ли это у человека?

И вот английский ученый Р. Эдвардс благодаря тончайшей технике и знанию физиологии воспроизводительной функции у человека поднял завесу над этим интимным процессом. Он не только получил живую яйцеклетку человека, но и осуществил искусственное оплодотворение в пробирке, обеспечил развитие зиготы (оплодотворенной яйцеклетки) на ранних стадиях до формирования зародышевого пузырька, а затем пересадил развивающийся материал в матку женщины. После вынашивания родился здоровый ребенок. Эта сенсация облетела весь мир: «Получен искусственный ребенок!» Конечно, он не искусственный, но факт сам по себе неординарный.

Однако вернемся снова к зачатию: два ядра (яйцеклетки и сперматозоида) слились в одно. После этого оплодотворенная яйцеклетка, или зигота, начинает делиться.

Да, все начинается с деления единственной клетки — оплодотворенного яйца. Начинается с одной клетки, а завершается гигантским количеством. Знаете, сколько клеток в теле взрослого человека? Около пятисот триллионов, или $5 \cdot 10^{14}$. Здесь и нервные, и мышечные, и соединительнотканные, и кроветворные, и многие-многие другие, в том числе так называемые зачатко-

вые, из которых формируются половые клетки. Одни из них не утрачивают способности к делению всю жизнь (например, клетки костного мозга, выбрасывающие ежесекундно в кровяное русло до 10 тысяч эритроцитов), другие навсегда расстаются с ней, едва приобретают специализацию (например, нервные клетки).

Но по каким законам производится эта загадочная специализация? Кто отдает приказ о дифференцировке клеток, какой механизм при этом включается? Почему одни из них «строят» сердце, другие — легкие, третьи — конечности?

Точного ответа на эти жгучие вопросы наука все еще не имеет. И кто знает, может, среди тех, кто сегодня робко входит в науку, найдется тот, кто будет смело подыскивать ключи к кладовой природы, за семью замками хранящей тайны клетки. Что ж, успеха ему — незнакомому и желанному!

Правда, и возможности у современного молодого исследователя значительно расширились. Он располагает сегодня и разнообразными методами прижизненного наблюдения за клеткой, и электронно-микроскопическими методами, позволяющими анализировать структуры, увеличенные в сотни тысяч раз. А возьмите, к примеру, способы культивирования клеток. Искусственно варьируя условия, подбирая методы регистрации отдельных событий, можно удивительно глубоко проникнуть в организацию и функцию каждой клетки.

Любопытство, трансформирующееся с возрастом в одно из самых прекрасных и плодотворных свойств у человека — любознательность, заставляло взрослых людей часами просиживать у микроскопа, терпеливо наблюдая, пользуясь словами Л. Н. Толстого, «те самые штучки, а в них что-то еще». И будем справедливы: годы и труд многих поколений исследователей понадобились для того, чтобы все они обрели названия, а их функция в жизнедеятельности клетки стала бы понятной. Вспомним-ка стандартную фразу: «Клетка состоит из ядра и цитоплазмы», хорошо известную нам по школьным урокам.

Рождение ее связано с XIX веком. В последней четверти прошлого века интерес к изучению ядра сильно возрос. В. Флемминг обнаружил в нем темно окрашивающиеся структуры. Ученый дал им имя «хроматин»

(от греч. «хрома» — окраска). Описание этого уникального открытия относится к 1879 году. А всего лишь два года спустя другой ученый, Е. Захария, выявил, что хроматин ядра реагирует с кислотами и щелочами точно так же, как нуклеин, выделенный несколько ранее Ф. Мишером, тем самым Мишером, который открыл ДНК (о чем мы чуть позже поговорим подробнее). Отсюда Е. Захария делает вывод о том, что нуклеин и хроматин — одно и то же.

Вот как все переплетается в истории открытий!

На основе изучения хроматина в 80-х годах прошлого столетия сформировалось понятие о хромосомах. А о связи между ядром и наследственностью было известно уже к этому времени. Несколько ученых (среди которых наиболее ярким был О. Гертвиг) наблюдали проникновение спермия в яйцо и слияние их ядер. Нужно сказать, что хромосомы не спешили открывать исследователям своих тайн, постоянно загадывая им загадки.

В этот период (конец XIX века) интенсивно обсуждается и исследуется вопрос о клеточных механизмах передачи признаков из поколения в поколение. Здесь в первую очередь уместно упомянуть немецкого ученого Августа Вейсмана — профессора-зоолога Фрейбургского университета. Он эти механизмы изложил в своей книге «Зародышевая плазма. Теория наследственности». В труде ученый суммировал практически все аргументы в пользу того, что наследственное вещество локализуется в ядре, в его «хроматиновых гранулах». В этой теории были и логика, и доказательства (правда, немного), и противоречия. В своем первоначальном виде теория А. Вейсмана о зародышевой плазме была несовместима с менделевскими принципами расщепления признаков в потомстве.

Не будем останавливаться на недостатках. Даже с высоконаучных современных представлений о наследственности нельзя не признать таланта А. Вейсмана, предсказавшего принципиальные различия между половыми (зародышевыми) клетками и соматическими.

Наш дальнейший разговор о генетике невозможен, и вы сами убедитесь в этом, без термина «соматический». «Сома» в переводе с латинского означает «тело». Так что все клетки, из которых, как из кирпичей, построено наше тело, — соматические. Все они клетки-труженики,

ибо всю жизнь возводят здание организма, время от времени обновляя его, заменяя старые, отжившие свое, на только что возникшие в итоге очередного деления.

Половые клетки выполняют только одну функцию — дать начало новому организму с набором наследственной информации от обоих родителей. И так от поколения к поколению до бесконечности.

Разница, как видите, между соматическими и половыми клетками принципиальная. Ее-то и выразил А. Вейсман. Его теория «непрерывности зародышевой плазмы» окончательно показала несостоятельность гипотезы пангенезиса Ч. Дарвина (как видите, и гении могут заблуждаться), согласно которой признаки и свойства родителей передаются потомству посредством мельчайших частиц (геммул), поступающих в половые клетки из всех других клеток организма.

Однако было бы ошибочно думать, что хромосомная теория наследственности получила в трудах А. Вейсмана свой завершенный вид. Еще многим и многим ученым предстоит поплутать в лабиринтах познания материальных основ наследственности. Безусловной его заслугой является то, что он отверг все попытки объяснения спонтанного возникновения наследственного вещества. Зародышевая плазма (или «идиоплазма», как ее называл сам А. Вейсман) явилась результатом долгого селективного эволюционного процесса.

В трудные для отечественной биологии лысенковские времена вейсманизм прочно окрестили реакционным учением. Медики моего поколения, изучавшие в вузах общую биологию в начале 50-х годов, прекрасно знают, что нам не приводилось даже элементарных объяснений гипотезы или теории А. Вейсмана о «зародышевой плазме», а учебники, где все это излагалось, были изъяты. Впрочем, считалось, что и хромосом-то вообще не существует. А если имя А. Вейсмана как-то и упоминалось, то лишь в недоброжелательном тоне или в ироническом смысле в связи с его опытами по обрезанию хвостов у мышей.

Что ж, ученый действительно ставил такие опыты, целью которых была проверка гипотезы о наследовании приобретенных признаков. С истинно немецкой педантичностью и скрупулезностью блестящего экспериментатора А. Вейсман обрезал хвосты у двадцати двух поко-

лений мышей и предельно точно измерял их сам. Ни у одного потомка не обнаружено врожденного отсутствия или укорочения хвоста. Да, приобретенный признак — укорочение хвоста — мышами не наследовался.

Особенно активизировались работы по изучению наследственности в самом начале века. Так, цитоэмбриологические исследования выдающегося немецкого ученого Теодора Бовери, предоставившие науке убедительные доказательства индивидуальности и дифференциальной роли хромосом в процессах наследственной передачи и реализации признаков, стали истинным вкладом в биологию. Позднее, когда мир наконец-то «вспомнил» о выводах Г. Менделя, именно исследования Т. Бовери послужили их подтверждением. Произошло это выдающееся событие в 1902 году. А через год после опубликования работы Т. Бовери другой ученый (опять же цитолог — англичанин У. Сэттон) установил поистине сенсационный факт: менделевские закономерности наследования, признаков абсолютно точно соответствуют закономерностям «поведения» хромосом при оплодотворении и образовании половых клеток.

Буквально вслед, или, как говорят у нас на Руси, по пятам событий, потрясших основы естествознания, ученые разных стран начали независимо друг от друга сообщать в прессе о бесспорных доказательствах правоты гипотезы Сэттона — Бовери, объявивших хромосомы материальными носителями наследственных задатков, введенных в науку Г. Менделем еще в 1865 году.

Так, несколько абстрактно-математический гибридологический анализ наследственности, предложенный Грегором Менделем (о нем вы узнаете подробнее чуть позже), обрел вполне конкретный, осязаемый облик в клеточных структурах и процессах.

Основное назначение хромосом — передача точной информации от поколения к поколению. Это их удивительная способность, сформировавшаяся в процессе эволюции, как бы неразрывно связывает воедино на клеточном уровне вчера, сегодня и завтра, воссоздавая в новых организмах признаки и свойства ушедших. Не будем забывать: для того, чтобы понять, как именно осуществляется наследственность, понадобилась работа многих поколений ученых с их проницательностью, умением сравнивать, анализировать, сопоставлять

изучаемые объекты, а подчас и смелостью, чтобы отстоять свои убеждения.

Генетика всегда была окружена тайной. Не сбросила она до конца своих загадочных одежд и поныне. По крайней мере перед большинством людей, знающих о ней приблизительно, понаслышке. Между тем вопросов, связанных непосредственно с генетикой, все еще не дающих многим покоя, предостаточно. Ну, например, такой: мальчик или девочка? Именно это нередко особенно волнует супругов. Кого же подарит им судьба: сына или дочку? Причем жена и муж в своих ожиданиях не всегда единодушны. Ну тут уж, как говорится, споры ни к чему, а решение столь жгучей проблемы, оказывается, следует целиком доверить Его Величеству Случаю. Родится девочка — прекрасно! Мальчик — великолепно!

Я близко знаю не одну и не две семьи, нескрываемое первоначальное огорчение которых по поводу пола появившегося на свет ребенка очень быстро исчезало. Со временем, как и положено, формировалась настоящая родительская любовь, а мысли о бо́льшей любви к ребенку другого пола у настоящих родителей никогда не бывает. Но мне известны и другие факты, когда, заждавшись сына (подумать только — пять девчонок подряд!) или не менее страстно желаемой дочки (в семье одни мальчики!), супруги каких только советов не наслушаются, полагая, что можно зачать ребенка определенного пола. Более образованные родители просят врача определить пол ребенка на ранних сроках беременности с тем, чтобы прервать ее, если будущий ребенок окажется нежелаемого пола.

— Все так, — вздыхал как-то у меня в кабинете после отказа определить пол будущего ребенка у его жены один из обратившихся, — а я думал, вы мне поможете, ведь шесть дочек уже есть! Надо мной друзья смеются...

Но, может быть, медицина сегодня просто-напросто бессильна в установлении пола неродившегося ребенка? Ничего подобного! Уже на ранней стадии беременности пол плода диагностируется совершенно точно с помощью микроскопического анализа небольшого кусочка хориона (наружная зародышевая оболочка). Процедура взятия материала для исследования (ее называют

биопсией) безвредна для вынашивания беременности и здоровья будущего ребенка.

— Все жена, — продолжал вслух сидящий у меня в кабинете мужчина.

— Почему же она? Пол ребенка зависит не от матери, а от отца, а уж если говорить точнее — от случая.

— ?!

Пришлось рассказать историю, которой охотно поделюсь и с читателями «Эврики».

В семье родителей моей мамы начало было щедрым на дочерей. Одна, вторая, третья, четвертая... Тяжело было жить, потому что на девочек в те времена (а это было до революции) не выделяли земельного надела.

— Батюшки, уж будет ли мальчик-то? — с надеждой вздыхали вокруг.

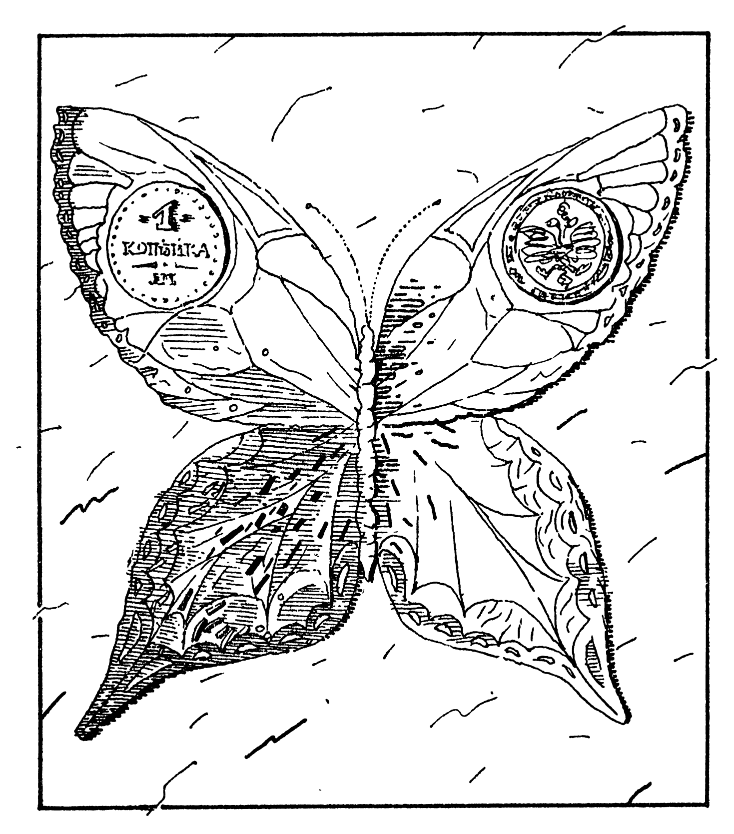
И он появился. А вслед за ним бабушка родила еще шестерых сыновей подряд. Это была большая и дружная семья: четыре дочки и семь сыновей! У моей же мамы пятеро сыновей, а она очень ждала дочку. Очень уж трудно было ей одной управляться с женскими делами в большой семье.

Конечно, случаи, аналогичные рассказанным здесь мною, весьма нечасты, поскольку в семьях, где детей не менее, а то и более трех, редко рождаются дети одного пола. Так что давайте лучше рассмотрим типичную для нашего времени семью, в которой, как правило, два ребенка. В таких семьях возможны три варианта сочетаний: две девочки, два мальчика, девочка и мальчик. Но количество семей каждого типа окажется одинаковым. Почему же некоторым родителям не «везет» в жизни, и они так и не дожидаются рождения ребенка страстно желаемого пола, а другие супруги оказываются в этом смысле гораздо счастливее?

Конечно, можно удивиться, что генетик без затруднения может дать ответ на этот все еще жгучий и таинственный для большинства людей вопрос: мальчик или девочка? Он всем говорит: «Либо мальчик, либо девочка!» И это не шутка. Но почему все же столь неопределенно?

Как известно, новая жизнь начинается со слияния двух половых клеток — отцовской и материнской, имею-

щих наполовину уменьшенный набор хромосом. Ведь если при этом зигота получила бы от того и другого родителя всю наследственную информацию, то родился бы человек, отягощенный, по сравнению с каждым родителем, ее двойным грузом. Такой младенец обладал бы наследственной информацией вчетверо большей, чем каждый из его бабушек и дедушек. А в конечном счете затянись подобный «просчет» на несколько поколений — и мы увидели бы существо, состоящее из одной наследственной информации. Но... Подобного существа никто никогда не видел. Потому что природа, в случае роковой ошибки, решительно ее исправляет, просто-напросто обрекая такую особь на гибель, руководствуясь раз и навсегда ею же установленным правилом: коли-



чество наследственной информации остается одним и тем же из поколения в поколение.

Но если так, то она, вероятно, располагает каким-то хитрым механизмом, с одной стороны, уменьшающим количество наследственной информации, а с другой — неизменно сохраняющим ее качество. Конечно, очевидность подобного вывода видна нам лишь с высот сегодняшнего дня, с пьедестала достижений нескольких поколений генетиков. Такова уж закономерность всех великих открытий.

«Виновата» ли в этом какая-то система? Действительно, такая морфологическая система существует. Имя ей хромосомы. Те самые хромосомы, над открытием которых столь потрудились ученые. В них (хромосомах) в линейном порядке один за другим расположены гены — единицы наследственного материала, ответственные за формирование какого-либо элементарного признака. Но здесь, пожалуй, единообразие, предусмотренное природой во имя продолжения жизни, и заканчивается.

У каждого вида наследственность разная и хромосомы различные. Одинакова лишь их функция — точнейшее воспроизведение всех наследственных свойств и их полномочное представительство в последующих поколениях.

У человека 46 хромосом, а точнее — двадцать три пары хромосом. Именно пары. Один набор хромосом (23) ребенок получает от матери, другой (тоже 23) — от отца. Двадцать две хромосомы у мужчин и женщин одинаковы и по строению, и по расположенным в них генах, а вот двадцать третья пара — особенная. Эти две хромосомы различаются между собой, потому что они определяют, какого пола родится человек. Поэтому их и называют половыми и обозначают как *X* (икс)- и *У* (игрек)-хромосомы.

Хромосомная детерминация пола у человека достаточно простая. Женщины имеют две *X*-хромосомы, мужчины — одну *X*- и одну *У*-хромосому. Следовательно, у женщины при гаметогенезе (образование половых клеток) и уменьшении числа хромосом наполовину все яйцеклетки будут иметь только *X*-хромосому. У мужчин же в процессе образования гамет (половых клеток) возникают два типа спермиев: либо с *X*-, либо с У-хромо-

сомой. Отсюда легко понять, от каких половых клеток зависит пол ребенка. Все яйцеклетки по половой хромосоме одинаковые (с *X*-хромосомой), а спермии разные. Следовательно, если яйцеклетка будет оплодотворена спермием, несущим *X*-хромосому, то возникнет будущий организм с двумя *X*-хромосомами, то есть женского пола, а если оплодотворение произойдет *У*-несущим спермием, то набор половых хромосом будет *XУ*, то есть мужской.

Таким образом, любая зародышевая клетка женщины способна дать жизнь существу того и другого пола. Все зависит от того, с какой мужской клеткой она сольется. С той, что несет начало мужского пола (*У*-хромосому), или с той, что хранит в себе истоки женского (*X*-хромосому). Количество тех и других спермиев примерно одинаковое. А каким спермием будет оплодотворена яйцеклетка, это зависит от случая. Вот почему в семьях с двумя детьми и больше возможны разные комбинации рождения детей по полу (два мальчика, мальчик и девочка, две девочки). Небольшое отклонение от 50-процентного соотношения рождаемых мальчиков и девочек выявляется, если рассматривать большие группы младенцев. На каждые сто новорожденных девочек в целом по стране рождается сто шесть — сто семь мальчиков. Почему так?

Точного ответа на этот вопрос наука еще не нашла. Это предмет интересного исследования, загадка для тех, кто собирается глубже проникнуть в лабиринты и тайны механизмов оплодотворения и внутриутробного развития человека.

Рассказав о том, что секрет предопределения пола имеет в своей основе генетические закономерности, я должен, по-видимому, сделать некоторые пояснения. Дело в том, что, говоря о физико-химических или цитологических основах наследственности в точных терминах, мы нередко забываем, что сами генетические закономерности были выявлены благодаря скрупулезному изучению статистических данных их проявления. Так, возвращаясь к количеству родившихся детей в семье моей бабушки — четырех девочек и семи мальчиков, — можно легко установить статистический характер случайного появления на свет сначала одних дочерей, а затем сыновей.

Такая ситуация ничем не отличается от случайности, возникающей при подбрасывании монет — удовольствия, которому, большинство из нас самозабвенно предавалось в детстве. Тайна чередования «орла» и «решки» казалась нам в те годы удивительно захватывающей. Но, не понимая, как, по какому принципу «орел» и «решка» чередуются между собой, мучительно ожидая после очередной неудачи, когда же выпадет долгожданное счастье в виде «орла», мы все же подмечали главную особенность этой немудреной игры — чем больше подбросов, тем больше вероятность получить то, чего хочешь.

Так что, проецируя выводы, сделанные нами в детстве после очередной игры в «орла» и «решку», на предмет сегодняшнего разговора, можно с уверенностью сказать: ситуация с подбрасыванием монеты и угадыванием, на какую сторону она упадет, аналогична проявлению основного генетического закона — о независимом распределении хромосом при образовании зародышевых клеток.

Если вдуматься, то станет очевидным, что именно этот закон стоит на страже продолжения жизни в той ее оптимальной форме, которая больше всего отвечает требованиям эволюции. Разумеется, ошибаться может даже природа. Но, к счастью, такая ошибка бывает разовой, всего лишь трагическим отклонением от нормы.

Видите, как красиво и аккуратно сейчас можно разложить по полочкам все, что касается наследственности.

Но природа долго сопротивлялась столь логичному толкованию происходящих в ней явлений, будто в насмешку ставя один факт в противоречие с другим, а едва выявленные между ними связи тотчас же ломались, не выдерживая проверки опытом, практикой. Исчезали, уходили от пытливого взгляда исследователя признаки, чтоб вновь проявиться, подчиняясь неизвестным законам, в одном из поколений. Понадобились годы и годы, чтобы биология наконец-то утвердилась во мнении: наследственность может передаваться только через зародышевые клетки. Но вот как именно?

И опять вопрос, и опять загадка. Не успели «расправиться» с одной, а уж поджимает, требуя принять

эстафету поиска, другая тайна. Каждый раз не менее жгучая и волнующая. И хотя уже никто не сомневался в том, что сохранение и передача свойств и признаков от родителей к детям обеспечивается наследственностью организмов, все еще оставалось неизвестным, как именно совершается это таинство.

Истоки великих открытий всегда имеют свою историю, хотя элементы предпосылок для открытий не всегда используются. Так произошло с открытием основных закономерностей наследования признаков, сделанных Грегором Менделем.

Хорошо известно, что, прежде чем прийти к своим выводам, он проанализировал большинство работ, выполненных до него в этой области ботаниками. А вот работы по изучению наследственности человека ему были неизвестны. Между тем еще в середине XVIII века французский ученый П. Мопертюи выявил наследование признаков у человека на примере альбинизма (все началось с негритянского мальчика-альбиноса) и шестипалости в семье одного из знаменитых немецких хирургов. П. Мопертюи доказал, что наследственные признаки передаются от отца и матери, а не только от отца через сперматозоид, как полагали в то время. Но беда в том, что основные научные работы этого ученого были посвящены другим вопросам, и потому по сути своей провидческие выводы, сделанные им по поводу наследования признаков, остались незамеченными.

Поучительной оказалась история с другой ранней работой по изучению наследственных признаков у человека. В 1814 году вышла в свет книга лондонского врача Джозефа Адамса «Трактат о предполагаемых наследственных свойствах болезней». Его научный труд был основан на собственных клинических наблюдениях. Годом позже монография была переиздана под другим названием — «Философский трактат о наследственных свойствах человеческой расы». Книга Д. Адамса не привлекла к себе внимания специалистов, очевидно, потому, что наследственность до Адамса в основном изучалась на растениях. Наблюдения над человеком как бы в «зачет» не шли. А между тем это — замечательная книга. Можно предположить, что если бы о выводах Адамса знали те, кто работал над проблемами наследственности, «добывая» доказательства на ботаниче-

ской ниве, в том числе и Мендель, то открытие законов наследственности и их признание могли бы прийти гораздо раньше.

Но уж коли эту часть своего рассказа я начал с упоминания о «Трактате» Д. Адамса, то должен сказать, что еще задолго до рождения генетики опытные и вдумчивые врачи не могли не размышлять над проблемами наследственности. Именно они передавали тем, кто приходил им на смену, поистине бесценные наблюдения.

Что ж, одни собирали факты, другие пытались их осмыслить, и только третьим выпадало на долю редкое счастье прийти на основе сделанных обобщений к единственно верным выводам. Недаром же среди тех, кто посвятил свою жизнь науке, испокон веков бытует мнение: чтобы изучать природу, необходимо, во-первых, уметь ставить ей вопросы и, во-вторых, расшифровывать ее ответы. Но даже один и тот же вопрос, задаваемый природе в разное время, звучит по-иному. Его формулировка зависит от уровня знаний, которыми в данный момент обладает наука.

Что касается клинических наблюдений Адамса, то он сделал правильные генетические выводы из них, хотя и не в таких терминах, какими пользуемся мы теперь. Он предложил различать *семейные* и *наследственные* болезни.

Под семейными он подразумевал те, которые встречаются в семьях, но передача их не прослеживается непосредственно от родителей к потомкам. Речь идет о случаях, когда у здоровых родителей рождаются больные дети, когда есть больные и в других «ответвлениях» семьи. Совершенно очевидно, что это рецессивные болезни.

Наследственными же болезнями Адамс называл те, которые явно передаются от родителей детям. Это не что иное, как доминантные заболевания.

Именно Адамс впервые отметил, что браки между родственниками повышают частоту семейных (то есть рецессивных) болезней, что наследственные (доминантные) болезни не всегда проявляются сразу после рождения, но могут развиваться в любом возрасте, что с точки зрения риска для потомства безразлично, выражена болезнь клинически или нет.

Не будем, однако, пересказывать все содержание

книги Адамса. Надеюсь, я уже убедил вас в том, что время генетических открытий близилось, а наука, работающая на них, все пополнялась не только фактами, но и обобщениями.

Не станем гадать, что было бы, если... Так или иначе, одно обстоятельство остается при этом неизменным: истина как бы высвечивается только перед взором тех, кто обладает качествами подлинного исследователя.

Подумать только, сколько поколений людей эмпирически занимались земледелием и скотоводством, улучшением сортов растений и пород животных, но только гений Грегора Менделя разглядел в природе не случайность, а повторяющуюся закономерность.

Задатки наследственных признаков не смешиваются, не растворяются в организме. Они сохраняются как независимые дискретные единицы, передающиеся из поколения в поколение. Более того, каждый признак имеет как бы своего «полномочного представителя» в организме и отвечает за то, чтобы последний, как эстафета, был бы передан следующему поколению.

Две зрелые половые клетки (материнская и отцовская), объединяясь, дают зиготу — исток нового организма, поровну одаривая его наследственными задатками признака (факторами, то есть генами).

Конечно, половой способ размножения — не единственный в природе. Существуют и другие. Садоводам, например, имеющим дело с растениями, размножающимися черенками, это хорошо известно. И они же знают, насколько стабильно сохраняют полезные признаки такие растения, десятки и даже сотни лет передавая их неизменными из поколения в поколение. Думаю, что эта чрезвычайно полезная в данном случае стабильность не требует разъяснений: началом для будущего растения являются соматические клетки, которые после размножения и дифференцировки и формируют в дальнейшем целый организм, точно воспроизводя все достоинства — признаки исходного.

Для расшифровки законов наследственности должно было прийти время Грегора Менделя. И оно пришло. Но почему оно все-таки наступило? Разве до него ученые не задумывались над «поступками» зародышевых клеток? Разве не пытались понять, в силу каких при-

чин при определенных видах скрещивания признак исчезал, при других — появлялся?

Ну конечно же, задумывались, конечно, спрашивали, конечно, пытались понять, выявить то Нечто материальное, что и было ответственно за передачу признака из поколения в поколение. Более того, тысячи блестяще исполненных, виртуозных по чистоте опытов, осуществленных ботаниками Й. Келльрейтером, Т. Найтом, М. Саржэ, Ш. Ноденом, работавшими с различными растениями, подвели их к той позиции, с которой Г. Менделю и открылось это Нечто. Но... никому из них так и не хватило изобретательности в интерпретации полученных данных. И что особенно важно, никто из них не сопоставлял с собственными выводами выводы коллег, отстаивал лишь свою, личную точку зрения. Г. Мендель прекрасно знал работы предшественников, был знаком с особенностями проведения их опытов, и, кто знает, может быть, именно это побудило его начать собственный эксперимент.

Что же принял Грегор Мендель за ту самую точку опоры, которая позволила ему, если не перевернуть мир, то по крайней мере увидеть его в столь необычном ракурсе, который открыл исследователю сокровенный механизм изнутри?

Прежде всего, свою гипотезу в понимании законов наследственности: наследование признаков обусловлено наследованием задатков. Эта гипотеза позволила естествоиспытателю уложить все разрозненные факты в стройную теорию, подтвержденную расчетами. Испытатель выделил для себя семь пар признаков (он работал с горохом), альтернативных по своему характеру, и проследил их проявление в потомстве, предположив, что при слиянии в одну клетку мужское и женское начала привносят в нее только задатки каждого из многочисленных признаков будущего организма. Он убедился, что задатки эти передаются независимо друг от друга из поколения в поколение.

Но разве его предшественники не наблюдали наследственные признаки в потомстве опытных растений? — предвижу я читательский вопрос.

Наблюдали, конечно. Только они видели проявление наследственности вообще, а Г. Мендель — конкретное проявление конкретных признаков. Он словно накрыл

свой небольшой садовый участок в монастырском саду в городе Брно (всего-то по нашим меркам неполных две с половиной сотки) невидимой миру сетью, поймав ею ускользавшие прежде от всех наблюдателей особенности проявления признаков. Но если уж пользоваться языком аллегорий, то вполне уместно употребить и такое сравнение: ученый «сплел» эту сеть, пользуясь методом статистического анализа, который (тоже впервые среди всех естествоиспытателей) применил к чисто биологическим явлениям.

На этом, собственно, и закончилась в естествоиспытании эра чистого описательства явлений наследственности в потомстве гибридов, эра поиска степени сходства между родительскими формами и их потомками сразу по многим признакам. С опытов Г. Менделя, а точнее — после переоткрытия описанных им законов в 1900 году, начался другой отсчет времени, главной отличительной чертой которого стал опять же введенный Г. Менделем гибридологический анализ наследственности отдельных признаков родителей в потомстве. Трудно сказать, что именно заставило естествоиспытателя обратиться к абстрактному мышлению, отвлечься от голых цифр и многочисленных экспериментов. Но именно оно позволило скромному преподавателю монастырской школы увидеть целостную картину исследования; увидеть ее лишь после того, как пришлось пренебречь десятыми и сотыми долями, обусловленными неизбежными статистическими вариациями. Только тогда буквенно «помеченные» исследователем альтернативные признаки открыли ему нечто сенсационное: определенные типы скрещивания в разном потомстве дают соотношение 3 : 1, 1 : 1, или 1 : 2 : 1.

Но тут первопроходца подстерегла опять очередная западня в виде каверзного «почему?».

В самом деле, почему так, а не иначе выразилось в потомстве распределение прослеживаемых признаков? Ведь по логике вещей гены присутствовали в гибридах в ином соотношении, а именно, как 1 : 1. Так отчего же признаки проявляли себя по-иному?

Вот тогда-то Мендель и обратился к работам своих предшественников за подтверждением мелькнувшей у него догадки. И он нашел его в них, поскольку те, кого исследователь почитал за авторитеты, пришли (на осно-

вании экспериментов) в разное время и каждый по-своему к общему заключению: гены могут обладать доминирующими (подавляющими) или рецессивными (подавляемыми) свойствами. А раз так, делает вывод Мендель, то комбинация неоднородных генов и дает то самое расщепление признаков, что наблюдается в его собственных опытах. И в тех самых соотношениях, что были вычислены с помощью его статистического анализа. «Проверяя алгеброй гармонию» происходящих изменений в полученных поколениях гороха, ученый даже ввел буквенные обозначения, отметив заглавной буквой доминантное, а строчной — рецессивное состояние одного и того же гена.

Вот так приблизительно представляется нам сегодня ход рассуждений исследователя: если растение с доминантным признаком, унаследованным от родителей и обозначенным как *AA*, скрещивать с растением рецессивным (также унаследовавшим свои признаки от предыдущих поколений) — *aa* и это скрещивание произойдет, то потомство получит «имя» *Aa* и будет представлять собой одинаковые растения, доминантные по характеру.

Пройдет время, и ученые всего мира назовут этот вывод законом (правилом) единообразия гибридов первого поколения.

Ну а что произойдет, если такие гибриды скрещивать между собой? — наверняка подумали сейчас читатели. Вот и перед Менделем в свое время возникла та же проблема. А раз проблема интересует исследователя, он обязательно захочет разрешить ее. Как? Конечно, с помощью эксперимента. Но поскольку прослеживаемые признаки кодировались теперь Менделем буквенным обозначением, то он, как и ожидал, узнал математически достоверный ответ.

Вот он: скрещивание способно дать два типа гамет по мужской линии (*A,a*) и два типа гамет по женской — и тоже *A,a*. Значит, согласно данной схеме полученное потомство в алгебраическом выражении представится как *AA, Aa, aA* и *aa*. Что же отсюда следует? Какой вывод надлежит в такой ситуации сделать исследователю?

Тот единственный, к которому в свое время пришел Мендель: три растения нового поколения обладают ге-

ном *A*, доминирующим над геном *a*. Но ведь естествоиспытатель получил еще и растение *aa,* в котором ярко проявился рецессивный признак...

Таким образом, подытожил свой труд великий Мендель, из четырех растений только одно будет иметь рецессивный признак и три — доминантный. Это и есть знаменитое соотношение признаков 3 : 1. То самое соотношение, против которого так упорно и долго «сражались» в своих работах, и совсем не научными методами, многие противники менделизма. Опровержение вывода Менделя для них означало бы ни много ни мало, как утверждение собственной концепции, гласившей, что приобретенный признак можно «втиснуть» в хромосому и обратить в наследуемый. Как только не сокрушали «крамольный» вывод скромного настоятеля монастыря из Брно маститые «ученые», каких только эпитетов не напридумывали ему, дабы унизить, высмеять. Но время решило по-своему.

Гены комбинируются независимо, и в виде единиц наследственности передаются из поколения в поколение — этот вывод ученого сегодня известен всему миру.

Да, Грегор Мендель не был признан современниками. Слишком уж простой, бесхитростной представилась им схема, в которую без нажима и скрипа укладывались сложные явления, составляющие в представлении человечества основание незыблемой пирамиды эволюции. К тому же в концепции Менделя были и уязвимые места. Так по крайней мере представлялось это его оппонентам. И самому исследователю тоже, поскольку он не мог развеять их сомнений. Одной из «виновниц» его неудач была ястребинка.

Ботаник Карл фон Негели, профессор Мюнхенского университета, прочитав работу Менделя, предложил автору проверить обнаруженные им законы на ястребинке. Это маленькое растение было излюбленным объектом Негели. И Мендель согласился. Он потратил много сил на новые опыты. Ястребинка — чрезвычайно неудобное для искусственного скрещивания растение. Очень мелкое. Приходилось напрягать зрение, а оно стало все больше и больше ухудшаться (может быть, от этой работы, а может быть, в связи с возрастом). Потомство, полученное от скрещивания ястребинки, не подчинялось

закону, как он считал, правильному для всех. Лишь спустя годы после того, как биологи установили факт иного, не полового размножения ястребинки, возражения профессора Негели (главного оппонента Менделя) были сняты с повестки дня. Но ни Менделя, ни самого Негели уже, увы, не было в живых.

Очень образно о судьбе работы Менделя сказал крупнейший советский генетик академик Б. Л. Астауров, первый президент Всесоюзного общества генетиков и селекционеров имени Н. И. Вавилова: «Судьба классической работы Менделя превратна и не чужда драматизма. Хотя им были обнаружены, ясно показаны и в значительной мере поняты весьма общие закономерности наследственности, биология того времени еще не доросла до осознания их фундаментальности. Сам Мендель с удивительной проницательностью предвидел общезначимость обнаруженных на горохе закономерностей и получил некоторые доказательства их применимости к некоторым другим растениям (трем видам фасоли, двум видам левкоя, кукурузе и ночной красавице). Однако его настойчивые и утомительные попытки приложить найденные закономерности к скрещиванию многочисленных разновидностей и видов ястребинки не оправдали надежд и потерпели полное фиаско. Насколько счастлив был выбор первого объекта (гороха), настолько же неудачен второй. Только много позднее, уже в нашем веке, стало понятно, что своеобразные картины наследования признаков у ястребинки являются исключением, лишь подтверждающим правило. Во времена Менделя никто не мог подозревать, что предпринятые им скрещивания разновидностей ястребинки фактически не происходили, так как это растение размножается без опыления и оплодотворения, девственным путем, посредством так называемой «апогамии». Неудача кропотливых и напряженных опытов, вызвавших почти полную потерю зрения, свалившиеся на Менделя обременительные обязанности прелата и преклонные годы вынудили его прекратить любимые исследования.

Прошло еще несколько лет, и Грегор Мендель ушел из жизни (1884), не предчувствуя, какие страсти будут бушевать вокруг его имени и какой славой оно в конце концов будет покрыто».

Да, слава и почет придут к Менделю уже после

смерти. Он же покинет жизнь, так и не разгадав тайны ястребинки, не «уложившейся» в выведенные им законы единообразия гибридов первого поколения и расщепления признаков в потомстве.

Думаю, что молодежи было бы поучительно и интересно почитать, к счастью сохранившуюся до наших дней, переписку Менделя и Негели. Столько уважения к коллеге, столько такта и аргументированности в каждом письме, что невольно подчиняешься захватывающему размышлению ученых найти причину расхождения опытов, проведенных на одном и том же объекте. Я иногда представляю себе тяжело больного, теряющего зрение Менделя, склонившегося все над теми же грядками, на которых он так счастливо экспериментировал с горохом, и взрастивших ему ястребинку, столь огорчившую исследователя. Старый, обремененный нелегкими обязанностями настоятеля монастыря человек, уходящий из жизни с горьким сознанием, что ему не удалось завершить задуманное.

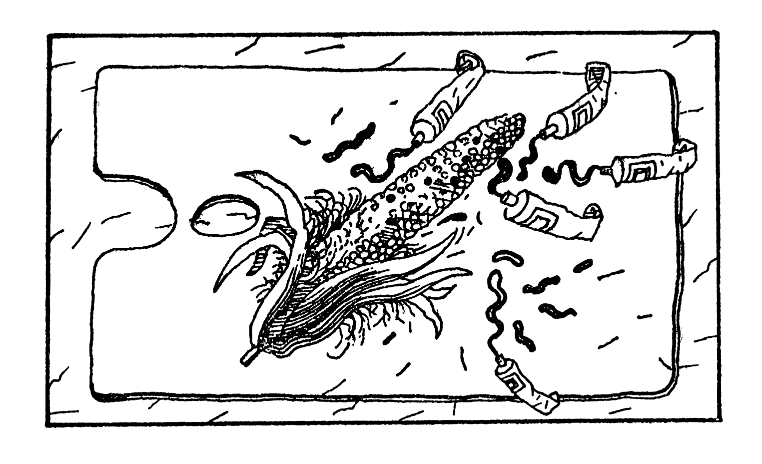
Не знаю почему, но образ Менделя сливается в моем представлении с образом великого русского хирурга Николая Ивановича Пирогова или с образом другого великого естествоиспытателя — Луи Пастера. Вероятно, дело здесь вовсе не в схожести характеров, обликов. Они были настолько разными по своим научным интересам, в своих внешних проявлениях, что любое сравнение было бы неуместным или натяжкой. Их общность в ином — в одержимости, в глубочайшей честности и преданности науке, которые всегда отличают истинных ученых. Все это предполагает безоговорочное уважение к оппоненту. Единственный аргумент для них в самом весомом доказательстве — факт.

Думаю, что бедой Менделя была и крайне скудная взаимоинформированность наук того времени. Ведь, по сути дела, Мендель, основоположник генетики, бился за ее признание один-единственный на своем крошечном ратном поле. Насколько же ему было б легче, знай он о работах того же Адамса, опубликовавшего к тому времени пионерскую работу о наследовании признаков у человека. Но Мендель не был знаком с этой работой. А ведь Адамс на основе эмпирических наблюдений за семьями с наследственными заболеваниями, как я уже упоминал выше, фактически сформулировал понятие на-

следственных задатков, подметив доминантное и рецессивное наследование признаков у человека. Но ботаники не слышали о работе врача, а тому, вероятно, выпало на долю столько практической лечебной работы, что на абстрактные размышления просто не хватало времени. В общем, так или иначе, но генетики узнали о наблюдениях Адамса, только приступив всерьез к изучению истории генетики человека.

Напрашивается и другое объяснение прискорбного непризнания Менделя: слишком рано великий исследователь сообщил о своих открытиях научному миру. Последний был к этому еще не готов. И лед тронулся лишь спустя 35 лет, когда генетика начала решительно отвоевывать себе позиции в ряду прочих естественных наук.

В 1900 году, переоткрыв законы Менделя, мир поразился красоте логики эксперимента исследователя и изящной точности его расчетов. И хотя ген продолжал оставаться гипотетической единицей наследственности, сомнения в его материальности окончательно развеялись.



Глава 3
СЛЕДСТВИЕ ВЕДЕТ ГЕНЕТИКА

Задумываясь над законами наследования признаков в поколениях, оценивая одновременно их и простоту и глубину, невольно задаешься вопросом, каким же образом удалось их обнаружить?

Таких предпосылок несколько. В первую очередь это вдумчивое наблюдение за особенностями развития живых организмов; во-вторых — метод скрещивания; конечно, провиденье талантливых ученых; наконец, безусловно, гениальный взлет мысли Менделя.

Но ведь наследуются, как мы знаем — предвижу я здесь вопрос читателя, — все признаки. Например, у человека — все группы крови, форма носа, цвет радужной оболочки, уровень гормонов и т. д. и т. п. Как же выявить в таком многообразии отдельные «кирпичики» наследуемых признаков? В самом деле, как бы могли ученые «развязать этот тугой узелок» особенно в тот период, когда генетика лишь зарождалась, если бы конкретные признаки у всех особей каждого вида (животных, растений, человека) были б одинаковыми?

К счастью, на самом деле природа полна вариациями. Среди коров есть и рогатые и комолые, среди кроликов — альбиносы, у человека — резус-отрицательные и резус-положительные. Все это разнообразие у каждого вида — результат наследственной изменчи-

вости. Ведь если б не существовало наследственной изменчивости признаков, то, раз возникнув, они передавались бы из поколения в поколение неизменными, и тогда, как вы сами понимаете, эволюция живых форм оказалась бы невозможной. Только изменение наследственности предоставляет живой природе уникальную возможность создавать новые виды. Для исследователя же это не что иное, как дискретные наследственные «кирпичики», поведение которых в поколениях и можно проследить. Они-то впоследствии и стали называться генами.

Первопричиной наследственной изменчивости являются мутации генов. Мутация — это изменение наследственных структур, в результате которого возникает новое строение гена или отклонение в числе и структуре хромосом. Мутации приводят к изменению функции гена или всего наследственного аппарата в целом (генома) в зависимости от того, каков «объем» мутации. Если же меняется функция гена, то вполне понятно, что изменится и признак.

Многие гены существуют в организмах в виде двух или более форм. Такие состояния генов называются аллельными. Аллели отвечают за развитие одного и того же признака, но с отличительными свойствами. Например, аллельными генами контролируются такие, назовем их противоположными, признаками, как желтая и зеленая окраска зерен у гороха, прямые и курчавые волосы у человека, окраска шкурки у норки, наличие или отсутствие антигена в сыворотке крови у обезьян и т. д. Именно аллельные признаки явились объектом для выяснения законов наследования. А их расщепление в потомстве позволило генетикам наблюдать «поведение» генов, то есть изучать и открывать законы наследственности.

Выше уже говорилось о двух принципиально разных типах клеток в организме: соматических и зародышевых. Мутации в них имеют неодинаковые последствия для потомства.

Если мутация возникла в соматической клетке, то она воспроизводится при ее делении. По мере увеличения количества таких клеток будет выявляться часть органа с новыми признаками. Так, на коже могут возникать депигментированные участки (их называют лей-

кодермой) — это пример мутации в клетках эпидермиса. Другой пример. Вы, по-видимому, встречали людей с неоднородной окраской радужной оболочки глаза, то есть с пятнами на ней другого цвета. В основе подобных изменений лежат мутации в клетках радужной оболочки.

Естественно, что подобного рода мутации встречаются и у растений (мозаичность окраски листьев, спортовые ветви и т. д.). Такие мутации не передаются следующим поколениям, потому что они никак не затрагивают зародышевые клетки.

Но если мутация возникнет в зародышевой клетке, то она будет передаваться и воспроизводиться из поколения в поколение на основе закономерностей точного удвоения ДНК (так называемая конвариантная редупликация). Именно они определяют эволюцию. Хотя факты наследственных изменений были известны давно (на их основе велось изучение наследственности), прицельное исследование таких изменений (мутаций) началось только в начале нашего века после переоткрытия законов Менделя. А сам термин «мутация» был введен в биологическую науку только в 1901 году голландским ботаником и генетиком Г. Де Фризом.

Но здесь, вероятно, необходимо сделать небольшое отступление, суть которого в следующем. Различают три уровня организации наследственных структур: генный, хромосомный и геномный. Соответственно этому может быть три типа мутаций. Если изменение возникает на молекулярном уровне с ДНК, то мутация называется генной. Если изменяется структура хромосом, то говорят о хромосомных мутациях. В случае изменения числа хромосом речь идет о мутациях геномных.

Аллельные гены, контролирующие альтернативные признаки, являются результатом генных мутаций. На основе их изучения и были сформулированы законы наследования. Закономерности наследования хромосомных и геномных мутаций — совсем иное дело. Они не подчиняются законам Менделя. Особенности их поведения при размножении клеток были изучены много позже.

Термин «мутация» введен, как говорилось, Г. Де Фризом. Его работа — как раз тот пример, когда в отличие от злополучной ястребинки, с которой намучился Мен-

дель, неправильное описание выявленного события не помешало правильной формулировке новых генетических понятий. Дело в том, что, работая с растением энотерой (или, по-русски, ослипником), Де Фриз обнаруживал в его потомстве скачкообразные изменения. Именно их ученый назвал мутациями, полагая, что речь идет о возникновении новых видов. На самом же деле энотера — один из немногих видов растений, у которых довольно часто происходит ненормальное распределение хромосом во время образования зародышевых клеток. Новые признаки в потомстве растений обусловлены в действительности не мутациями. Они являются результатом сложных хромосомных перегруппировок, вызванных либо увеличением числа хромосом, либо предыдущими межвидовыми скрещиваниями. Таким образом, у Г. Де Фриза «отклоняющиеся» растения были не мутациями в строгом смысле слова, а просто растениями сложного гибридного происхождения.

Так или иначе, но понятие «мутация» было введено. Именно мутации, послужившие основой для изучения наследственности, стали в последующем объектом глубокого генетического, цитологического и молекулярного изучения. А когда шаг за шагом были открыты все типы мутаций (как выше упоминалось — генные, хромосомные, геномные), то стал изучаться мутационный процесс, осуществляемый в организме в целом.

Разумеется, путь этот был сложным и длительным. Так, первые два десятилетия существования генетики характеризуются изучением мутаций как процесса, эндогенно (от греч. «эндо» — внутри) возникающего в виде скачкообразных спонтанных изменений. И только в 1925 году начался новый этап в изучении наследственных изменений. Потому что именно к этому времени впервые было получено доказательство мутагенных свойств ионизирующей радиации сначала (1925 год) советскими учеными Г. А. Надсоном и Г. С. Филипповым на дрожжах, а через два года американскими генетиками Г. Мёллером на дрозофиле и Л. Стадлером на кукурузе. Что же дало исследователям это открытие?

Мощное оружие «манипулирования» генами. Но что значит — «манипулировать» геном?

Прежде всего изменять его свойства с помощью ионизирующих излучений. И, разумеется, использовать

измененные свойства с определенными научными или практическими целями. Переоценить возможности нового открытия трудно. Так, например, с тех пор, как Г. Мёллер доложил V Международному генетическому конгрессу (1927 год) о получении им с помощью рентгеновского облучения мутаций у дрозофилы, прошло изрядно времени, значение этой работы от этого нисколько не уменьшилось. Ведь случайное обнаружение мутации в природе — дело чрезвычайно редкостное. Успех его во многом зависит от удачливости экспериментатора. А Мёллер дал науке уникальную возможность создавать наследственную изменчивость по желанию экспериментатора.

Теперь мы знаем, что получение мутантов возможно и под воздействием химических веществ, вирусов, с помощью ультрафиолетового излучения и некоторых других факторов. Но в данном случае речь, собственно, идет не о том, как и с помощью какого способа изменить природу гена. Важно другое — ее оказалось возможным изменить. Насколько это была трудная и многоплановая задача, можно судить хотя бы потому, что решение ее Г. Мёллером было отмечено Нобелевской премией.

Итак, ген и хромосома стали объектом экспериментального воздействия, что, в свою очередь, явилось мощнейшим орудием, высокоразрешающим приемом для изучения тонкой структуры гена. Продемонстрировать это можно на примере двух независимых пионерских работ крупнейших советских ученых, изучавших действие радиации на гены. Данные работы являются примером того, как новый методический прием может быть использован для научного анализа сложных явлений.

Вообще говоря, правильно поставленная задача может быть решена разными методами, в том числе и старыми. Для решения ее подбирается нужный метод. Но если нет хорошей цели или четкой задачи, то использование старых методов в экспериментах ничего нового не приносит, а только увеличивает количество ненужной информации. В таких случаях подметить что-то новое маловероятно. В отличие от этого применение новых методов даже без четко поставленной задачи все-таки дает некоторую новую информацию, особенно вначале.

В конце 20-х годов предполагалось, что ген является дискретной неделимой единицей, а следовательно, и мутация как бы «переводит» эту единицу из одного состояния в другое без каких-либо промежуточных вариантов. Такое представление на первых порах действительно оказалось плодотворным для изучения расположения генов в хромосомах (составление генетических карт).

Однако при анализе мутаций у плодовой мушки — дрозофилы — главного объекта изучения генетики в тот период — советскими генетиками во главе с А. С. Серебровским было обнаружено возникшее под влиянием радиации не полное дискретное изменение гена, а лишь частичное. Это явление было названо учеными «ступенчатым аллеломорфизмом» (термин «аллеломорф» является синонимом термину «аллель»).

Так впервые на повестке дня был поставлен вопрос о дробимости гена, о возможности его внутренних изменений. Как показало время, в последующем это явление будет не только подтверждено, но и доказана его молекулярная природа. Ведь отрезок ДНК, несущий функцию гена, может быть изменен путем замены одного или нескольких нуклеотидов (составной части нуклеиновой кислоты, выполняющей важнейшие функции при хранении и передаче генетической информации), делеции (делеция — потеря одного из участков хромосомы), вставки дополнительных нуклеотидов. И хотя все это стало известно только в 50-х годах, принцип дробимости гена был открыт генетическими методами (с помощью воздействия ионизирующей радиации) еще в конце 20-х годов.

Другой пример изучения действия ионизирующей радиации на клетку и возникновение мутаций относится к статистическим закономерностям. Каковы количественные закономерности возникновения мутаций под влиянием радиации? Наконец, по какому принципу они возникают?

За разрешение этих загадок взялся еще в начале 30-х годов выдающийся генетик Н. В. Тимофеев-Ресовский с коллегами. В совместных работах с физиками он исходил из предположения, что клетка имеет генетические мишени и мутация возникает только в тех случаях, когда энергия облучения достигает этих молекул —

мишеней. На этой основе были разработаны статистические закономерности так называемого «принципа попадания».

Теперь этот принцип широко известен миру, хотя иногда это открытие называют еще «теорией мишени». Но, я думаю, читателю понятно, что, как бы открытие ни называли, значение его от этого не умаляется. Оно сыграло поистине выдающуюся роль в понимании действия радиации на живые клетки. Не случайно Н. В. Тимофеев-Ресовский считается одним из основоположников современной радиобиологии и, конечно, радиационной генетики. Здесь мне хотелось бы подчеркнуть, что Николай Владимирович, как исключительно талантливый и широкоэрудированный человек, буквально притягивал к себе разных специалистов, объединяя их своей, «тимофеевской» постановкой задачи. Мыслил он постоянно на какой-то более высокой орбите, чем все. Я не раз убеждался в этом во время четырех лет работы в его лаборатории в городе Обнинске, а также в последующие годы, хотя встречи уже были нечастые, поскольку я переехал в Москву. Это его качество хорошо описано Д. Граниным в повести «Зубр».

«Проникая» в тонкую структуру гена посредством изучения его мутантных вариантов, исследователи не могли не задуматься и над процессом становления мутаций. Каков он, этот переход гена из одного состояния в другое: скачкообразный или постепенный, прямой или опосредованный, изменяемый какими-то условиями или необратимый?

И хотя первоначально все данные, получаемые в ходе экспериментов, рассматривались генетиками под углом зрения необратимо происшедших повреждений генов, неизбежно приводящих к мутациям (особенно если речь шла о воздействии ионизирующей радиации), с точки зрения логики трудно было вообразить, что в эволюции живая природа не создала каких-то защитных механизмов от тех или иных воздействий.

Как же так? Многие годы все ученые, включая корифеев, считали, что генетические изменения сразу возникают в необратимой форме. А в действительности?

В 50—60-х годах сначала появились «робкие» факты, а затем и строгие доказательства возможной опосредованности мутационных событий, индуцированных

радиацией или химическими веществами. Первые сообщения об экспериментальных работах по репарации (от лат. reparo — восстанавливать), как правило, появлялись в виде отдельных публикаций, и потому эти данные рассматривались как частные случаи конкретных экспериментов. Однако данных накапливалось все больше и больше, и теперь мы имеем право вполне определенно говорить о существовании молекулярных механизмов (на уровне ДНК) восстановления поврежденных генов.

Изучение репарации генетических повреждений — один из примеров, когда толкованию каких-то явлений или объяснению фактов долго сопротивляются не только ученые, но как бы и само время, хотя все новые факты постоянно подталкивают к этому. Но вот пробивает час, и штурм начинается. Достаточно быстро данное явление изучается в деталях и даже восстанавливаются приоритеты открытий. Так произошло и с явлением репарации ДНК. В настоящее время нельзя себе представить учение о мутациях или мутационном процессе без репарации первичных повреждений.

О глубине изучения механизмов репарации говорит и тот факт, что такие системы обнаружены у микроорганизмов, в клетках растений, животных и человека. Больше того, установлено, что ряд наследственных болезней у человека связан с мутациями генов, ответственных за синтез ферментов, осуществляющих репарацию поврежденных молекул ДНК. Коротко поясню это на примере пигментной ксеродермы.

Больные с пигментной ксеродермой встречаются редко (1 : 100000), как правило, в родственных браках. Суть заболевания в повышенной чувствительности к солнечным лучам, точнее, к его ультрафиолетовой части. Как раз той части спектра, от действия которой у нормальных людей происходит загар. Каждый наверняка хорошо знает, потому что испытал на себе, что шутить с солнечными лучами нельзя. Невидимая ультрафиолетовая часть солнечного света при передозировке вызывает сильные ожоги. Но это при передозировке, а при постепенном загаре — все нормально. А вот у больных, унаследовавших гены пигментной ксеродермы от отца и от матери, даже после незначительного пребывания на солнце появляется не загар, а ожог. Если этот

человек (болеют и мужчины и женщины) не предохраняется от прямого воздействия солнечных лучей, то на фоне постоянных ожогов появляются долго не заживающие язвы, перерождающиеся в конце концов в рак.

Когда стали изучать природу пигментной ксеродермы, то оказалось, что она лежит во врожденном нарушении синтеза определенных ферментов. Дело в том, что облучение ультрафиолетовыми лучами вызывает повреждение молекул ДНК, которые в норме восстанавливаются ферментами (их известно уже несколько). Каждый этап репарации ДНК осуществляется соответствующим ферментом. Этот процесс непрерывный. А если фермент не вырабатывается, то происходит накопление поврежденных молекул ДНК, клетки гибнут, и развивается последовательно вся болезнь.

Так вот, подробное изучение одной наследственной болезни (а в последующем и ряда других) привело к более глубокому пониманию процессов возникновения, а точнее, становления мутаций.

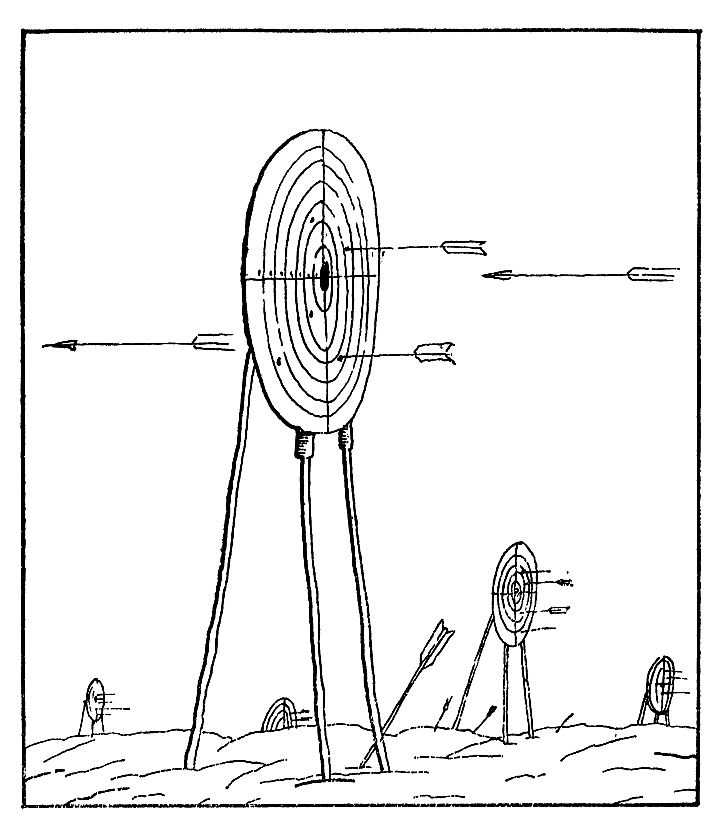
На этом, пожалуй, дабы не вводить читателя в сугубо научные проблемы, я позволю себе и завершить рассказ о молекулярных механизмах репарации на уровне генов. Но этот процесс, оказывается, существует и на уровне хромосом. И потому не могу, не имею права умолчать о нем. Дело в том, что первичное радиационное или химическое повреждение хромосом может спонтанно или под влиянием определенных условий восстанавливаться. Это открытие так называемого пострадиационного восстановления поврежденных хромосом (оно зарегистрировано) принадлежит советскому генетику Н. В. Лучнику. Первоначально он его обнаружил на семенах гороха, а затем выявил на клетках животных, в том числе и человека.

Как видите, советская наука вправе гордиться успехами в области изучения мутационного процесса. Но не меньший вклад в развитие этого раздела внесли и ученые других стран. Просто я приводил примеры из работ отечественных ученых.

Честь открытия химического мутагенеза, то есть вызывания мутаций химическими веществами, принадлежит сразу двум талантливым генетикам: Шарлотте Ауэрбах (Шотландия) и И. А. Рапопорту (СССР). От-

крытия эти сделаны независимо друг от друга в 1946 году. За исследование химического мутагенеза член-корреспондент И. А. Рапопорт был удостоен Ленинской премии.

В 1939 году С. М. Гершензон решил проверить, не обладают ли мутагенным действием препараты ДНК. Трудно теперь сказать, каковы были мотивы для таких экспериментов. Он добавлял ДНК из тимуса (вилочковой железы — одного из органов иммунной системы) теленка в корм дрозофилам и получал увеличение частоты мутаций. Ученый долго и тщательно проверял результаты опыта, поскольку мутагенные свойства чужеродных полимеров ДНК были в ту пору у науки под сомнением. И потому это замечательное открытие было



внесено в Государственный реестр открытий только через 40 (!) с лишним лет.

С. М. Гершензон как генетик широкого диапазона оказал серьезное влияние на развитие генетики в СССР. Всегда спокойный и прямой в суждениях, он в своих выступлениях был всегда логичным, положения докладов подтверждал собственными экспериментами или знанием литературы. Встречались мы много раз, иногда жили в одних и тех же гостиницах. Сергей Михайлович охотно участвовал во многих заседаниях, симпозиумах, совещаниях, лекциях. Люди его возраста часто уже воздерживаются от поездок, докладов, особенно лекций. Он же постоянно продолжал общаться с генетиками, особенно на школах молодых ученых. По-видимому, он считал своим долгом восполнить пробел в образовании генетиков, не получивших систематического образования в лысенковские времена, но активно включившихся в научную работу в конкретных областях генетики.

И необходимо остановиться еще на одном открытии, принадлежащем также советским ученым. Под руководством профессора Н. И. Шапиро было установлено, что генные мутации в клетках млекопитающих могут возникать под влиянием вирусов. Формула открытия звучит очень просто, а сколько изобретательности потребовалось экспериментаторам, чтобы доказать этот принципиальной важности вывод. Это открытие по-новому позволяет оценить роль вирусов в эволюции и развитии рака.

Сегодня эти достижения навсегда заняли почетное место в истории науки. Обращаясь к ним, мне хотелось бы обратить внимание на широкий диапазон внешних факторов, вызывающих мутации и усиливающих наследственную изменчивость. Сравните это с представлениями о мутациях в начале 20-х годов, когда ген считался неприступной крепостью, созданной природой. Будто бы лишь изредка (спонтанно) эта «крепость» меняла одно свое состояние на другое (аллельное) скачкообразно.

А теперь, наверное, пришла пора поговорить о другом. Согласитесь, что человек, даже едва знакомый с генетическими закономерностями, не может не обра-

тить внимания на стабильность наследственных структур. Учитывая же, что генетическое образование (знакомство с менделизмом, морганизмом) стало в наши дни необходимостью и потребностью, то мысль об определенном порядке расположения генов в хромосомах (генетические карты) прививалась нам как бы сама собой. Мы даже привыкли к тому, что и не идентифицированные еще гены также занимают строго определенное место в определенной хромосоме. В учебниках и монографиях говорилось о том, что последовательность генов в хромосомах или их перегруппировка подвержены лишь медленным эволюционным изменениям. На стабильность генетической организации указывает и строгое поведение генов при передаче их от родителей потомкам, а также наличие родственных генов у представителей разных видов (например, наличие резус-антигена у человека и обезьяны).

Все это излагалось обстоятельно, без колебаний. Генетики вроде бы свыклись, сроднились с этими мыслями. И вдруг — словно гром среди ясного неба.

В конце 70-х годов появляется серия работ, выполненных на бактериях, а позже, в начале 80-х годов, и на дрожжах и дрозофиле, в которых ни много ни мало описано явление перемещений генетических элементов среди генома. Такие перемещающиеся генетические единицы у бактерий получили название транспозирующих элементов (транспозоны). А у эукариотических организмов (имеющих истинное ядро в клетке) — мобильными элементами, или «прыгающими» генами.

Наиболее подробно мобильные элементы эукариот изучены у дрожжей и дрозофилы. Приоритетные работы по мобильным элементам были выполнены под руководством советского ученого академика Г. П. Георгиева. О том, как это происходило, сам Г. П. Георгиев рассказал в популярном журнале «Химия и жизнь» (1984, № 12).

Значит ли это, что после данного открытия возможности классического генетического анализа исчерпаны? Конечно, нет. В самом деле, хотя мобильные элементы у эукариот были открыты только в 80-х годах, само явление перемещения генетического материала (транспозиция) описано Барбарой Макклинток, американ-

ским генетиком, еще в 40-х годах на основе методов генетического анализа.

История этого открытия настолько поучительна, что о ней стоит рассказать подробнее.

Научная жизнь Барбары Макклинток началась так, как начинается она у многих молодых специалистов. Закончив университет, она в 25 лет получила степень доктора философии, что соответствует в нашей стране степени кандидата наук. Всю свою долгую научную жизнь она посвятила генетическому изучению кукурузы. Следует заметить, что кукуруза всегда была, как и дрозофила, распространенным объектом исследований.

В ходе многочисленных экспериментов Б. Макклинток обратила внимание на механизм формирования окраски зерен в початке кукурузы. Оказалось, что они могут быть окрашенными, неокрашенными или «пятнистыми». И если механизм окрашивания понимался довольно легко (так проявлялись соответствующие мутации), то пятнистость требовала объяснений. Легче всего было предположить, что она зависит от высокой частоты мутаций соответствующих генов в соматических клетках. Б. Макклинток не пошла по такому пути, прямо скажем, стандартного объяснения. Но если ученый отвергает общепринятые объяснения, то он, вполне естественно, должен предложить новые, одному ему известные механизмы происходящего, подкрепив их соответствующими доказательствами. Именно этому и была подчинена вся экспериментальная работа Б. Макклинток.

Что же ей удалось доказать? То, что отсутствие окраски обусловлено специальным наследственным фактором, то есть геном. Она назвала его хромосомным диссоциатором (по-русски — «разъединитель»), поскольку, как выяснилось, одновременно он обладал способностью вызывать разрывы хромосом. Фактор этот расположен в хромосоме рядом с геном, контролирующим выработку пигмента. Присутствие хромосомного диссоциатора рядом с геном, ответственным за пигментацию, подавляет работу этого гена, в результате чего зерно остается неокрашенным. В процессе разрыва хромосомы, индуцированного хромосомным диссоциатором, этот ген-диссоциатор может утеряться, а может и занять другое место в хромосоме. При этом, как

только ген-диссоциатор оторвется от гена окраски, последний начинает вырабатывать пигмент. В зависимости от того, когда ген-диссоциатор отделился от гена окраски по отношению ко времени образования зерна, возникают большего или меньшего размера окрашенные сектора или точки. Чем на более ранней стадии закладки зерна произошел отрыв гена-диссоциатора, тем окрашенные пятна (сектора) будут крупнее, чем позднее — тем мельче.

Итак, в этих блестящих экспериментах, начавшихся в конце 30-х годов, впервые оказалось подвергнутым сомнению представление о стабильности генетического аппарата. А ведь оно считалось одним из фундаментальных в генетике. Результаты опытов Б. Макклинток не укладывались в традиционные представления о генетических картах по Моргану. Думаю, вам понятно, сколько отваги понадобилось исследовательнице, чтобы решительно «замахнуться» на классику и классиков. Для этого прежде всего необходимо было углубленно изучить обнаруженное явление. А во-вторых, ответить на вопрос, абсолютно ли независим этот «прыгающий» ген-диссоциатор, является ли он диктатором (когда хочу, тогда и «оторвусь» или «прыгну» на другое место, то есть изменю окраску зерна)? Оказалось, нет. И Б. Макклинток открывает другой ген, назвав его геном-активатором. Как оказалось, именно этот ген контролирует способность гена-диссоциатора вызывать разрывы хромосом.

В общем, работы ученой еще раз подтвердили давно известное правило: на каждый яд существует противоядие.

В чем же состоит главная заслуга Б. Макклинток? В том, что она первая в мире открыла генетические факторы, способные приводить геном в состояние нестабильности. И наряду с постоянством генома стали говорить о его непостоянстве. И только спустя 30 с лишним лет после этого замечательного открытия в разных странах мира стали появляться работы о нестабильности генома у бактерий, дрожжей и дрозофилы. А еще позднее молекулярно-генетические методы позволили подробнее изучить это явление, открытое Б. Макклинток. И тогда выяснилось, что мобильные диспергированные гены (так их назвали за их способность к перемеще-

нию), расположенные в разных участках хромосом, представлены множеством копий, рассеянных по всему геному.

Но сколь ни замечательны работы Б. Макклинток, мне вряд ли нужно объяснять читателю, что они явились отнюдь не исправлением хромосомной теории наследственности, генетических карт, а лишь углублением представлений о наследственности.

Явление перемещения (транспозиции) генетического материала с одного места хромосомы в другое позволило лучше понять эволюционные преобразования генома, а вместе с тем и некоторые изменения непосредственно в клетках, например такие, как злокачественный рост тканей, возникающий под влиянием вирусов.

В 1983 году Барбара Макклинток (ей к тому времени исполнился 81 год) была удостоена Нобелевской премии в области медицины. Это случилось спустя 40 лет с момента опубликования ее первой работы, показавшей возможность перемещения и изменения функции рядом расположенных генов.

Что же, открытие в науке всегда трудно пробивает себе дорогу. Первооткрывателям, первопроходцам никогда не бывает легко, но я не знаю истинного ученого, которого могли бы остановить подобные трудности. Недаром Джеймс Уотсон, на которого я уже ссылался, написал в своей книге: «Время простоты никогда не настанет». И это прекрасно! Значит, всегда будет место для поисков и дерзаний! И потому, памятуя этот вывод, мне хотелось бы поделиться здесь кое-какими мыслями с молодежью, так как с ней одной связаны все наши надежды. Ей мы передадим эстафету поиска, с нее в будущем и спрос за состояние дел в отечественной науке.

Должен сказать, что отнюдь не стремление к оригинальности заставило меня включить в эту книгу слова непосредственного обращения к молодым. И о какой оригинальности может идти речь, если до меня ту же потребность испытывали тысячи и тысячи ученых, да и после меня, надеюсь, эта прекрасная традиция не иссякнет. Просто пришла, вероятно, пора, когда уже есть о чем-то сказать молодым, от чего-то попытаться их уберечь, что-то посоветовать. Сразу оговорюсь, что ни-

какие, даже самые блестящие, советы и рекомендации не станут твоими собственными правилами, если не испытаешь все сам, не увидишь результативность нового приема, не обожжешься на неудачах, просчетах.

Итак, пожелания молодым не раз звучали в высказываниях ученых, в том числе и крупнейших. Но только И. П. Павлову удалось, по-моему, вычленить среди множества качеств и свойств, формирующих истинного ученого, те три неизменных, без которых плодотворное служение науке немыслимо. Вот они: последовательность, скромность, страсть. Завет сохранения этих качеств на все годы научной деятельности прозвучал в известном письме — завещании И. П. Павлова к молодежи. И хотя написано оно в 1936 году, не поленитесь, найдите, пожалуйста, его в библиотеке, прочитайте. Уверяю вас, не пожалеете: настолько актуально и злободневно оно и сегодня.

Полностью разделяя мысли и пожелания нашего патриарха отечественной науки, хочу присоединить к этим, высказанным более 50 лет назад, советам и свои.

Я, например, глубоко убежден в том, что молодой ученый должен воспитывать в себе потребность в постоянном, не прекращающемся всю жизнь поиске, а такую потребность питает, как животворный источник, любознательность. Разумеется, она живет в каждом из нас. Только ощущаем мы ее, к сожалению, всем своим существом, всем сердцем лишь в детстве и юности. А потом под воздействием различных жизненных обстоятельств, и главным образом прагматизма, этот удивительный стимул активной деятельности начинает угасать. Правда, мне доводилось встречать и совсем молодых людей, уже напрочь утративших в свои 25 лет этот драгоценнейший дар природы. Думаю, что истинного ученого из молодого человека, оценивающего тот или иной предмет, ту или иную дисциплину только с позиции «а зачем мне это нужно?», никогда не получится.

Ученый не сможет реализовать всех своих природных научных потенций и в том случае, если у него недостаточно смелости. Ведь наука — живой, постоянно развивающийся организм, требующий новых подходов, нового видения, переосмысления старых представлений, а для этого нужна смелость. Даже на работы своих предшественников и коллег надо учиться смотреть не только

свежим, но и смелым взглядом. Такое качество необходимо постоянно в себе воспитывать.

Но не надо путать смелость с безответственностью. Ведь если ученый, выдвигая ту или иную гипотезу или теорию, за нее не отвечает физически (его не убивают, не сажают в тюрьму, не сжигают на костре и т. п.), это не значит, что он может провозглашать заведомо ложные идеи. Нередко как раз безответственные идеи, предложения и создают быструю «славу» их творцам. Но разве то смелость? Подлинная смелость в науке — выяснение истины. Даже если для этого приходится подниматься против авторитетов и принятых за непоколебимые взглядов.

Смелость, настойчивое преодоление всех трудностей внедрения новой методики, неординарное видение явлений, событий, наконец, отчетливое понимание того, что можешь оказаться непонятым, отвергнутым своими коллегами, — все это встречается на пути исследователя и в какой-то степени «украшает» ученого, дает ему силы. Наряду с этим надо развивать и будничные, так сказать, повседневные свойства, но не менее необходимые исследователю в работе. Имя им — выносливость и усидчивость.

Ведь открытия в науке обязаны не только озарению, но и трудолюбию. Не зря же все крупные ученые были необычайно трудолюбивы, работоспособны. Кому-то из них эти качества достались от природы, кто-то воспитал их в себе. Как ведь бывает в жизни? Загоревшись научной идеей, ученый часто не имеет права остановиться на полпути. Да и не только в праве дело. Чаще всего исследователя так захватывает идея, поиск, что он уже не может остановиться. Случается, что эксперименты длятся и сутки, и дни, и месяцы, и годы. Выносливость и терпение, как на марафонской дистанции — вот что нередко определяет в конечном счете успех. Сходить с дистанции нельзя. И вот что интересно: перед каждым экспериментом ученому кажется, что именно в этот раз будет внесена ясность, а оказывается — все лишь начинается; и снова нужны бесконечные опыты и эксперименты. Причин тому может быть несколько: либо неправильно был задуман предыдущий, либо явление оказалось сложнее, чем думалось. Но в любом случае исследователю потребуется выносливость и еще раз вы-

носливость, изредка в качестве награды поощряемая удачей.

Ученый формируется при условии умения трудиться изо дня в день больше и лучше. Трудиться не из-под взгляда руководителя или по его распоряжению, а в силу внутренней потребности, иногда даже неуемной.

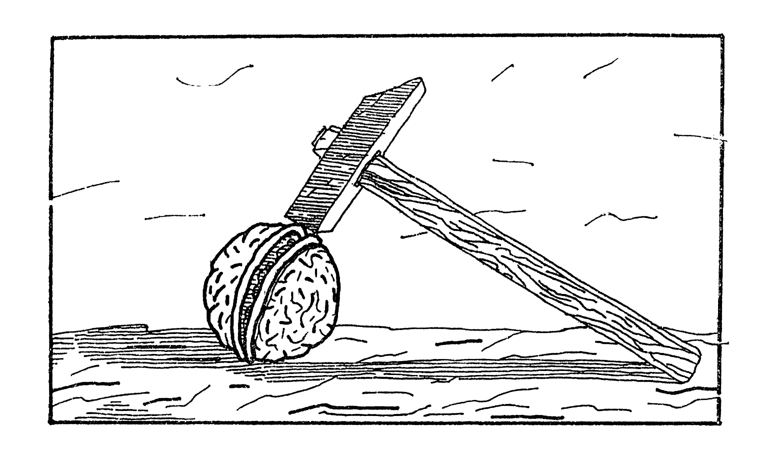
Но на одной выносливости в науке далеко не уедешь. Надо знать, чего именно ты хочешь достичь, во имя чего идет эта бесконечная, изнурительная работа. Мотивация достижения цели никогда не должна покидать исследователя. Вспомните, какое количество неудачных и непонятных для непосвященных опытов проделал Луи Пастер, идя к своим гениальным открытиям. Или другой пример. Пауль Эрлих, немецкий бактериолог, проверял сначала десятки, а потом сотни соединений для лечения сифилиса. И только 606-й оказался удачным. Лекарство это — сальварсан — потому так и было названо — «препарат-606».

Дисциплина труда — вот что помогает ученому выдерживать все нагрузки, все неудачи на пути к победе. А поскольку характер научной работы у каждого ученого строго индивидуальный, то формальный контроль за его деятельностью со стороны администрации дает немного.

Научный сотрудник должен научиться строжайшей внутренней дисциплине. Это касается не только (и не столько) своевременного прихода на работу или ухода с нее, а распределения всего рабочего времени. Его всегда (!) для настоящего ученого мало, а потому и расходовать время необходимо экономно и эффективно.

В медицине и биологии существует такой термин — онтогенез (индивидуальное развитие организма). Если можно так выразиться, есть онтогенез и ученого, то есть процесс его становления и развития. Онтогенез каждого научного работника строго индивидуален. Никакой научный руководитель не может предложить четко расписанной программы: в первый год ты почитай, во второй год сделай эксперимент, в третий напиши статьи и т. д. Научный работник должен создавать себя сам, разумеется, при содействии и влиянии учителей. Смелость, настойчивость, выносливость, целеустремленность, большая работоспособность — все эти качества действительно обязательны для него. Их выраженность обычно

соответствует масштабу ученого, что, в свою очередь, отражает глубину и трудность решаемых им задач. Однако главное — развивать творческие способности. Ибо, как очень верно и точно сказал выдающийся канадский ученый Ганс Селье, «ни знание предмета твоего исследования и мощь твоих инструментов, ни обширность твоих знаний и точность твоих планов никогда не смогут заменить оригинальности твоей мысли и зоркости твоего наблюдения».



Глава 4
«ЗРИ В КОРЕНЬ»

Говорят, что химия правит миром. Так оно, собственно, и есть (она, правда, по вине людей и травит мир). В основе всего сущего лежат химические реакции, а следовательно, во всех этих реакциях должны быть и свои субстраты, и свои катализаторы. Разумеется, истина эта кажется простой и понятной лишь с высот достижений сегодняшнего дня. Даже интимные биологические процессы, в том числе наследственность, рассматриваются в наше время через «призму» химии. А о ДНК как химической основе наследственности знают сегодня даже школьники. А некоторые вундеркинды даже легко бросаются такими терминами, как «конвариантная редупликация ДНК».

Но так, увы, было не всегда. Каких-то 50 лет назад абсолютное большинство ученых связывало наследственность с белками, а не с нуклеиновыми кислотами. Природа же, как видим, отдала предпочтение более простому веществу, «закодировав» в нем наследственность, а значит, и бессмертную эстафету поколений. Ну что ж, недаром говорят, что все гениальное просто. Но как, собственно, была открыта и рассекречена дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)?

История ее исследования заслуживает всеобщего внимания. В нем переплетались интересы биологов, хи-

миков, физиков, медиков, генетиков. Как в зеркале, сейчас видны сложные процессы познания живой молекулы и удивительные нагромождения событий, приведших в конце концов к установлению структуры и функции ДНК.

Шестидесятые годы прошлого столетия оказались, например, чрезвычайно богатыми на такие «переплетения» и события. Именно в это время Г. Мендель делает свое гениальное открытие, а Ф. Гальтон предлагает близнецовый метод для изучения наследственности человека, В. М. Флоринский пишет книгу «Усовершенствование и вырождение рода человеческого»; Ф. Мишер, 25-летний сын врача из Тюбингена, изучая химию белых кровяных клеток, открывает неизвестное прежде органическое соединение, именуемое сегодня во всем мире дезоксирибонуклеиновой кислотой. Правда, сам Ф. Мишер назвал выделенное вещество нуклеином, потому что выделил его из материала, собранного с послеоперационных повязок, то есть, по сути дела, из лейкоцитарной массы, богатой ядрами.

История расшифровки химических основ наследственности ведет нас в разные страны и к разным специалистам. Так, в России в последнем десятилетии XIX века химик А. А. Колли сформулировал представление о химических основах передачи наследственных признаков, сопоставив размеры сперматозоида, содержащего всю генетическую информацию, с белковыми молекулами. По достоинству оценить данную работу можно, пожалуй, лишь в наши дни. А в 20—30-е годы творческую силу подобного рода предположений могли понять лишь такие гиганты, как наш соотечественник Николай Константинович Кольцов.

Кстати, следующим звеном в изучении химических основ наследственности была гипотеза самого Н. Н. Кольцова о наследственных молекулах. Уже в 20-х годах ученый теоретически обосновывает принцип редупликации (удвоения) наследственных молекул как материальной основы воспроизведения наследственности в поколениях.

Несмотря на то, что в 20—30-х годах экспериментальная генетика проделала большой путь, а ее достижения стали уже частично реализовываться в практике, представления о химической основе генов были самые

неопределенные. Более того, именно в эти времена фундаментальную генетику называли не иначе, как формальной, поскольку она оперировала абстрактным понятием «ген», хотя и наполненным конкретным содержанием о закономерностях поведения этих, пока что гипотетических, единиц.

Прогресс в науке ни на секунду не останавливается. И коль скоро в 20-х годах ген стал объектом номер один в биологии, то «долбить» этот крепкий орешек стали с разных сторон.

Что же старались понять генетики в первую очередь? Они хотели выяснить, как сочетаются в гене его три свойства: способность мутировать (изменяться), способность к рекомбинации и способность выполнять определенную функцию. Больше всего их интересовало, всегда ли эти три свойства существуют в гене вместе или они могут комбинироваться по-разному. Другими словами, они искали ответ на вопрос: дробим ли ген? Ведь длительное время он считался «монолитом» природы.

Впервые на его целостность посягнули в 1927 году советские ученые во главе с выдающимся генетиком Александром Сергеевичем Серебровским. В изящных экспериментах на плодовой мушке дрозофиле исследователи показали, что ген, отвечающий за развитие у насекомого щетинок, может изменяться частями. А через 20 с лишним лет этот факт частичного изменения гена, а не в целом, был подтвержден многократно. К этому времени уже не дрозофила, а микробы были излюбленными объектами экспериментальной генетики. И всякие попытки проникновения в структуру и функцию генов замыкались уже на анализ химических основ наследственности. Такая потребность приближала период решительного наступления на химическую природу гена.

Принципиальным звеном в разработке этого направления считаются работы английских ученых Ф. Гриффита и О. Эвери по превращению микробов-пневмококков (вызывают воспаление легких) из невирулентных в вирулентные (от лат. «вирулентный» — ядовитый; вирулентность — степень болезнетворности микроорганизма). Эти два типа микроорганизмов хорошо различаются по внешнему виду. Невирулентные штаммы пневмококков образуют шероховатые колонии на чашках с агаром, а вирулентные — гладкие.

Ф. Гриффит, нагревая сосуд с микробами, тем самым убивал вирулентные бактерии. Затем он вводил их мышам, которые оставались живыми. Прогретые микробы теряли способность убивать мышей. Однако стоило «смешать» эти убитые нагреванием бактерии с живыми невирулентными, как введение их в организм мышей оказывалось смертельным. Тщательно исследовав бактерии, извлеченные из погибших мышей, Ф. Гриффит обнаружил, что они имеют внешний вид вирулентных бактерий (гладкий), хотя вводил он живые невирулентные бактерии, дающие шероховатые колонии. А это могло означать единственное: живые невирулентные бактерии трансформировались в вирулентные.

О. Эвери повторил весь путь возможной трансформации бактерий не в организме мышей, а в пробирке. Ему удалось четко доказать, что трансформация осуществляется через ДНК.

Работа О. Эвери (вместе с Мак-Карти и Мак-Леодом) была опубликована в 1944 году. Нельзя сказать, что тогда она была воспринята генетиками как доказательное обоснование химических основ наследственности через ДНК. Да, большинство открытий воспринимается не сразу. Но сегодня, несомненно, работу О. Эвери с соавторами рассматривают в качестве одного из серьезных рычагов, с помощью которых генетику поворачивали на молекулярные рельсы.

Интересно отметить, что ученых, о работах которых я вам только что рассказал, казалось бы, не связывали никакие общие интересы. Фред Гриффит работал в министерстве здравоохранения в Лондоне, его научные интересы относились к области развития методов классификации патогенов (организмов, вызывающих болезни). Что же касается Освальда Эвери, то он трудился в лаборатории одного из лучших в тот период специалистов по ДНК, химика П. Левена, глубоко и серьезно изучавшего ее химическую структуру. И все же разные дороги привели этих разных специалистов к одной цели.

Концепция химических основ наследственности в виде ДНК, несмотря на убедительные опыты Ф. Гриффита и О. Эвери, была принята генетиками не сразу. Разберем следующий факт.

На печально знаменитой для нашей генетики августовской сессии ВАСХНИЛ (1948 г.), разгромившей со-

ветскую биологию, крупнейший советский ученый И. А. Рапопорт в своем смелом выступлении, призывая к материалистическому пониманию гена, все еще говорил о его белковой природе. А ведь И. А. Рапопорт всегда был и остается образованнейшим генетиком. Такое «упорствование» ни в коей мере нельзя рассматривать как его заблуждение. Речь может идти лишь о том, что пора восприятия открытий Ф. Гриффита и О. Эвери еще не пришла.

Не пришла, вероятно, для биологов. Дело в том, что химики стали уделять ДНК все больше и больше внимания. Вообще-то, эти работы велись с 1890 года. Четыре основания ДНК: аденин (А), гуанин (Г), цитозин (Ц) и тимин (Т) разделяются на две группы. К пуриновым основаниям относят А и Г, к пиримидиновым Т и Ц. Большинство ученых продолжали считать ДНК просто монотонной, или однообразной, ниточкой бус из четырех оснований. К тому же длительное время «подтверждалось» ошибочное представление, что в ДНК содержится равное количество всех четырех оснований. Для химиков подобного ряда молекулы «примитивны» из-за их однообразия, и они теряют к ним исследовательский интерес.

Теряют, но не все. Сообщество ученых очень уж разнообразное, и не узнаешь, кто когда куда пойдет. Цели при этом у всех разные, а мотивация одна — узнать, что там все-таки?

Тому, что работы по расшифровке тайны ДНК не прекратились, мы обязаны... химику — ученому, решившему проверить, верны ли бытовавшие в то время представления о химическом строении ДНК.

Имя этого ученого Эрвин Чаргафф. Занимался он вместе со своими коллегами изучением химической природы трансформации пневмококков. Тех самых шаровидных бактерий, вызывающих у человека пневмонию, с которыми работали Ф. Гриффит и О. Эвери. Именно он первым в мире подобрал к ДНК «ключ», воспользовавшись высокоразрешающим химическим методом очистки и техникой разделения всех четырех оснований, каждый раз количественно сопоставляя полученные таким образом молекулы. Но для этого ученый должен был получить каждое вещество в отдельности. Насколько это была трудная работа, можно судить хотя бы по

тому, что вещества выделялись в ничтожно малых количествах, как сказали бы в наши дни — в нанно-граммах.

И все-таки Э. Чаргафф справился с ней. А завершив экспериментальную часть, смог сформулировать правило (его так и называют правилом Чаргаффа), остающееся и сегодня незыблемым: количество аденина и гуанина в основании ДНК равно количеству цитозина и тимина, а количество аденина всегда равно количеству тимина и, соответственно, количество гуанина — количеству цитозина.

Правда, в наши дни правило Чаргаффа более склонны называть простым химическим выводом, позволяющим ученым ставить все новые и новые вопросы, но все же не объясняющим механизмы наследственности. Да, это в наши дни. А как обстояли дела к началу 50-х годов?

К тому времени роль ДНК как наследственного вещества уже не вызывала никаких сомнений. Благодаря аналитической работе в ДНК «отпрепарировали» все ее части до тонкостей. Несмотря на это, синтетического объяснения передачи наследственной информации через ДНК все еще не существовало.

А значит, снова требовался неординарный взгляд на проблему и какие-то новые методы, обладающие более широкими или глубокими возможностями. И они были найдены. Принципиально новым подходом явилось изучение структуры целых молекул, а не разрушенных химическим путем, как это было прежде.

В святая святых живой молекулы удалось проникнуть с помощью рентгеновских лучей, наблюдая их дифракцию. Это они делают видимой структуру макромолекул. Такая методика была разработана в знаменитой Кавендишской лаборатории Лоуренсом Брегом. А применение ее в изучении белков (биологических макромолекул) связано с именем Макса Перутца, работавшего в той же лаборатории.

Можно лишь удивляться изобретательности творческой мысли ученых, открывших столь уникальный метод изучения структуры молекул. Суть его в следующем: тонкий пучок рентгеновских лучей пропускается через кристалл изучаемого вещества. Лучи взаимодействуют

с атомами кристалла, а малейшее отклонение пути их движения при соприкосновении с атомами регистрируется на фотопленке. Анализируя изменение этих отклонений, можно составить представление о структуре молекулы.

Так наука приблизилась к окончательной расшифровке химических основ наследственности. Этот научный подвиг ассоциируется сразу с несколькими именами, известными теперь уже каждому образованному человеку. Но тогда, в 1951 году, молодых ученых еще никто не знал. И прибытие в Кавендишскую лабораторию (Кембридж) Джеймса Уотсона не было отмечено никакими торжественными событиями. До того в университете в Чикаго, где он учился, Дж. Уотсон изучал у Сальвадора Лурье генетику фагов.

К этому времени лондонский кристаллограф Морис Уилкинс уже сделал фотографию ДНК с помощью дифракции рентгеновских лучей, четко показал наличие в ней регулярной геометрической структуры. Эта регулярность структуры связывалась им с возможным строением генов. М. Уилкинс вместе с Розалин Франклин создали своими работами предпосылки для понимания характера «упаковки» составных частей молекулы ДНК. Создали предпосылки, но не довели дело до расшифровки.

Прибыв в Кембридж в группу Макса Перутца, Дж. Уотсон окунулся в труднейшую проблему — изучение кристаллографии белков. Но ученым иногда везет, и, скажем так, ему повезло крупно. В ту пору там работал 35-летний Френсис Крик — физик по образованию и опыту работы, связавший свои научные интересы с методом дифракции рентгеновских лучей. Хотя Ф. Крик был молод, он отнюдь не был новичком в науке. Правда, его предыдущие работы (во время второй мировой войны Ф. Крик служил на флоте и занимался магнитными минами) были далеки от изучения ДНК. После войны, присоединившись к кавендишской группе, он изучал дифракцию рентгеновских лучей. Таким образом, в 1949 году в лаборатории собрались люди с громадным творческим потенциалом, интересы которых объединились вокруг изучения структуры ДНК. Но вряд ли этот замечательный коллектив смог бы сделать такое эпохальное открытие, если бы к тому вре-

мени уже не была установлена спиральность структур белковых макромолекул. Эта честь принадлежит Лайнусу Полингу, выдающемуся американскому ученому, дважды лауреату Нобелевской премии, Международной Ленинской премии «За укрепление мира между народами». Изучая структуру белковых молекул, он, известный химик, работавший в Калифорнийском технологическом институте (США), обнаружил, что белковые цепочки складываются в виде спирали.

Позволю себе здесь отвлечься от рассказа о ДНК и поделиться с читателями собственными впечатлениями о Л. Полинге. В конце 50-х годов он приехал в Москву и читал лекцию в Политехническом музее, на которую попал и я, тогда аспирант. Ученый рассказывал о наследственных болезнях, к тому же говорил он на «языке» не только генетических, но и химических терминов. Главное внимание в лекции Л. Полинг уделил наследственному заболеванию крови, часто встречающемуся у негров США, так называемой серповидноклеточной анемии. Заболевание это было уже хорошо изучено клиницистами, генетиками, биохимиками. Больше того, уже была расшифрована структура аномального гемоглобина, вызывающего анемию. Болезнь эта развивается у лиц, унаследовавших от обоих родителей рецессивный ген. Как теперь мы знаем, замена всего лишь одной аминокислоты из почти трехсот, входящих в состав молекулы, приводит к резкому изменению функции гемоглобина. Именно на этом примере было доказано, что ген действительно определяет структуру белка.

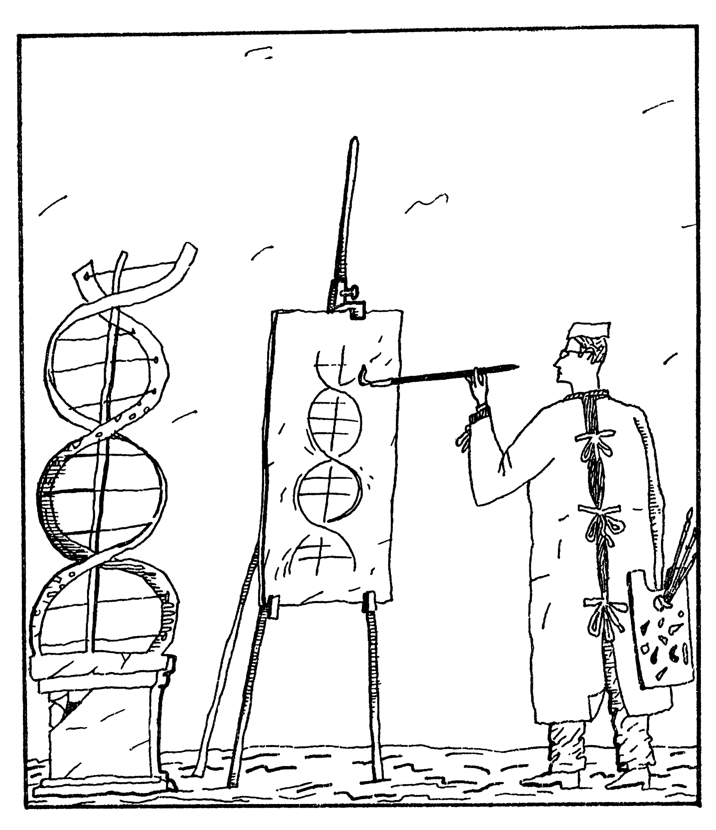
Прозорливы были И. Ильф и Е. Петров, сказав устами персонажа «Пьер и Константин», охотно, впрочем, отзывавшегося на имя Андрей Иванович: «Теперь вся сила в гемоглобине».

Скажу честно: многое из того, что говорил Л. Полинг, мне было непонятно. Да иначе и быть не могло, ведь теоретический фундамент моего московского медицинского образования в тот период покоился на концепциях Т. Д. Лысенко, О. Б. Лепешинской и им подобных «лидеров» нашей отечественной биологической науки. И хотя на последних курсах института и особенно в аспирантуре я освободился от многих невежественных представлений, главным образом благодаря контактам с образованнейшими биологами и патологами — моими

учителями М. А. Воронцовой, Л. Д. Лиознером, Л. Я. Бляхером, Д. А. Лозинским, отсутствие систематических генетических знаний в тот период не могло не сказаться. Л. Полинг открывал для меня новый, загадочный и прекрасный мир.

Четкость изложения материала, умение просто общаться с широкой аудиторией, а главное — доносить основной смысл лекции до слушателя буквально поразили меня. Тем более что ученый говорил о молекулярной природе болезней. Молекулярной! Такого советская медицина тогда не знала.

Сейчас трудно поверить, но спустя некоторое время лекция Л. Полинга стала объектом методологического семинара в институте, где я учился в аспирантуре. По-



следователи Т. Д. Лысенко и О. Б. Лепешинской с завидной энергией громили концепцию Л. Полинга о молекулярных болезнях человека. Самым главным аргументом этих «рыцарей» науки служило утверждение, что болезни — это свойство организма, а не молекулы. И по этой причине молекулярных болезней просто не может быть.

Что же касается меня лично, то могу сказать: семена истинно биологического образования, посеянные в моем сознании учителями, нашли в лекции Л. Полинга благодатную почву и проросли со временем интересом к генетике. Я и поныне помню блестящую лекторскую манеру ученого, удивительную стройность и ясность изложения материала. Через много лет я встретился с Полингом на международом конгрессе и убедился, что обаятельность этого человека не уменьшилась, а даже возросла.

События, развертывавшиеся вокруг ДНК, участниками которой оказались многие выдающиеся ученые — Уилкинс, Франклин, Крик, Уотсон, Чаргафф, Кендрю, — хорошо описаны в книге «Двойная спираль». Так что вряд ли нужно пересказывать все возникавшие при этом перипетии. Лучше всего прочитать книгу. Но я хотел бы сказать о том, чего в книге нет.

Давшая начало новому научному направлению (молекулярной биологии), статья Дж. Уотсона и Ф. Крика о модели ДНК содержала всего... 900 слов. Она заняла менее одной страницы в журнале «Нейчур» вместе с библиографией. Полное название статьи — «Молекулярная структура нуклеиновых кислот» с подзаголовком «Структура дезоксирибонуклеиновой кислоты». Опубликована статья 25 апреля 1953 года. 900 слов — и целая эпоха в науке!

Лауреат Нобелевской премии Питер Медавар очень образно охарактеризовал красоту работы Уотсона и Крика в его рецензии на книгу Уотсона «Двойная спираль»: «Выдающейся особенностью этого открытия была его полнота, его окончательность. Если бы мы видели, как Уотсон и Крик бьются в поисках ответа, если бы они опубликовали отчасти правильное решение и потом дополняли бы его исправлениями и новыми толкованиями, частично принадлежавшими другим ученым, если бы решение появлялось по кусочкам, а не в сиянии прозре-

ния — это все равно был бы великий эпизод в истории биологии, но эпизод более обычный: нечто сделанное великолепно, но не в столь романтической манере...»

Итак, Дж. Уотсон и Ф. Крик умственно сконструировали трехмерную структуру скрученной двухнитевой молекулы ДНК. Они доказали рентгеноструктурным анализом правильность своей модели. Это позволило им предполагать уже и механизм ее репликации. Но ведь именно этот принцип закладывал в свою гипотезу о наследственных молекулах Н. К. Кольцов еще в 1927 году! Есть пророки в нашем Отечестве! Но беда была в том, что эта мысль была высказана раньше, чем могла быть экспериментально обоснована.

Чтобы понять точное воспроизведение наследственности из поколения в поколение, надо было расшифровать механизм точного удвоения (репликации) ДНК. Ведь наследственность копируется без ошибок (кроме редких мутаций). Надежность точного воспроизведения молекулы молекулой давала модель Уотсона и Крика. Если нити ДНК разъединить (расплести), то на каждой из них может синтезироваться зеркальная копия, в которой аденин соединяется с тимином водородными связями, а гуанин с цитозином также водородными связями. А это и создает две точные копии одной исходной молекулы. Казалось бы, вопрос решен, но изучение ДНК на этом не закончилось.

Чтобы произошла репликация (удвоение молекулы), двойная спираль ДНК должна раскрутиться (нити разойтись), образуется репликационная вилка. Вдоль каждой из нитей ДНК будет «работать» фермент (его назвали ДНК-полимераза), с помощью которого к нитям ДНК будут присоединяться новые основания ДНК, чтобы образовались две двухнитевые молекулы ДНК. И здесь необходимо упомянуть об американском ученом Артуре Корнберге, пионере изучения ферментов репликации ДНК.

Репликация — чрезвычайно сложный процесс, но именно она гарантирует точность передачи генетической информации. Точность эта обусловливается ферментами, осуществляющими репликацию. Ведь фермент всегда катализирует строго направленную реакцию.

Когда в научном зарубежном мире (50-е годы) широко обсуждались потрясающие открытия химических

основ наследственности, ученые нашей страны (и что особенно важно — молодежь) должны были исповедовать невежественные построения Лысенко — Лепешинской. Однако в отдельных научных обществах или институтах публично обсуждалась истинная информация о достижениях генетики. В Москве это происходило на заседаниях Московского общества испытателей природы. Президент этого общества, выдающийся ботаник академик В. Н. Сукачев взял на себя лично ответственность за проведение вечерних лекций по генетике. Лекции о физико-химических основах наследственности, о строении хромосом читали нам Н. П. Дубинин, А. А. Прокофьева-Бельговская и другие замечательные отечественные генетики. В ту пору нам казалось, что рассекречивание химической структуры гена сняло все возражения против формальной генетики. И уж теперь-то препоны для ее развития сняты.

В самом деле, для каждого начинающего познавать генетику выстраивалась стройная картина представлений о материальных основах наследственности.

Клетка — основа всего живого. В этой маленькой системе все приспособлено для саморегуляции и самовоспроизведения. Жизнь любого существа начинается со слияния двух клеток. Они делятся в строго определенное время, в строго определенном месте, передавая наследственную информацию.

Клетка — высокоспециализированная система. Ее цитоплазма производит биологически активные вещества (белки, ферменты, гормоны). Ядро содержит наследственный материал — хромосомы. Хранит их, а главное — обеспечивает функцию и репродукцию.

Хромосомы — носители наследственной информации. В них расположены гены в строго определенном порядке. До предела точное воспроизведение хромосом при размножении клеток обеспечивает передачу генов от поколения к поколению в полном соответствии с законами Менделя.

Хромосомы построены из нуклеиновых кислот и белка. Расшифровка трехмерной структуры ДНК Дж. Уотсоном и Ф. Криком сняла все неясности в понимании точного удвоения генетического материала.

Казалось бы, все стало ясным: и материальная осно-

ва генов известна, и принцип точного воспроизведения их выяснен. Но это только казалось после первого усвоения азбуки наследственности. Откровенно говоря, я был очень удивлен, когда один из моих товарищей, весьма образованный человек, сказал как-то, что все это (имелась в виду ДНК) еще пока механистическая модель наследственности (сам он был не генетик, но, очевидно, понимал ее хорошо).

Разумеется, я горячо возразил ему, доказывая, что представление о ДНК как носителе наследственной информации отвергло все возражения о механистической интерпретации законов наследственности. Вроде бы я был прав. Однако его логика оказалась сильнее, а главное, достоверней моих собственных эмоциональных рассуждений.

Действительно, знание химических основ наследственности углубило наши представления о механизмах передачи генов от поколения к поколению. Но ведь явление наследственности — это не только передача наследственной информации, но и ее реализация в признак. Открытие ДНК и расшифровка ее структуры еще не давали убедительных объяснений ее функциям или механизмам реализации генетической информации. Помню, мой товарищ в качестве возражений моим доводам в пользу полной ясности в генетике настойчиво говорил: «Ну, хорошо... Химическая природа гена раскрыта. Но что изменилось от этого в понимании наследственности? Что меняется, если гипотетическое, хотя и вполне материалистическое представление о генах, ранее называвшихся наследственными факторами, заменено понятием ДНК? Ну, предположим, ген — это ДНК, — спрашивал он меня, — а дальше-то что?»

Увы, ничего вразумительного на его вопросы я ответить не мог. Ибо воображение уже себя исчерпало, а стройных обобщений о генетических механизмах синтеза белков тогда еще не существовало. Они появятся позже, после того, как биохимики добудут в своих лабораториях новую информацию.

Вообще-то, процесс познания закономерностей природы не такой уж линейный и последовательный, как это хотелось бы изложить в книге. Вопрос, на котором мы остановились выше, можно сформулировать следующим образом: как функционирует ген?

Представьте себе, что вопрос этот не раз подвергался анализу с самого зарождения генетики как науки. Так и хочется сказать, что новое — это не что иное, как хорошо забытое старое.

В 1902—1908 годах английский врач Арчибальд Гаррод изучал одну из наследственных болезней человека, так называемую алкаптонурию. Диагностирование этой болезни не представляет труда, поскольку моча больного человека со временем темнеет. Клинические же проявления болезни начинаются в сорокалетнем возрасте, а иногда и старше. А выражаются они в поражении органов, богатых соединительной тканью (суставы, позвоночник, клапаны сердца).

А. Гаррод, наблюдавший больных алкаптонурией, высказал мнение, что это заболевание наследуется по законам Менделя (с которыми врач был знаком) и обусловлено нарушением какой-то ступени обмена веществ. «Повинен» в этом фермент. На основании обследования больных и логических рассуждений он сформулировал понятие о «врожденных ошибках обмена веществ».

Алкаптонурия — это действительно нарушение обмена аминокислоты тирозина, вызванного отсутствием соответствующего фермента. А фермент не вырабатывается в результате изменения гена. А. Гаррод не был одинок в своих наблюдениях: примеры влияния наследственности на биохимические процессы накапливались на протяжении трех десятилетий, но они не подвергались до поры до времени обобщению. Работу эту завершали американские ученые Джордж Бидл и Эдуард Татум. Они доказали, что ген отвечает за синтез фермента, и выразили сформулированное ими положение в образной краткой форме — «один ген — один фермент». Этот этап в понимании функции гена был ключевым в дальнейшем развитии генетики. За его разработку Дж. Бидл и Э. Татум были удостоены Нобелевской премии.

Интересно с современных позиций взглянуть на ход самого процесса открытия взаимосвязи между функцией гена и синтезом фермента. Чтобы понять этот процесс, была сформулирована рабочая идея, и Дж. Бидл приступил к изучению биосинтеза ферментов. Он взял в эксперименты несколько мутантных линий дрозофилы. Ли-

нии мух отличались друг от друга тем, что ген, отвечающий за синтез фермента, начинал свое действие у разных линий в разные периоды развития дрозофилы. Следовательно, экспериментатор (в данном случае Дж. Бидл) как бы прослеживал поэтапно синтез фермента, а на этой основе реконструировал этапы его генетического контроля.

Работа продвигалась медленно из-за чрезвычайной трудоемкости экспериментов. Представьте себе мельчайшие личинки дрозофилы, а у них надо «отобрать» еще более мельчайшие зачатки органов, а из них выделить фермент и т. д. Но настоящий ученый всегда старается получить ответ на поставленный вопрос наиболее «экономичным» путем. Так было и у Дж. Бидла. Ускорение в его работе наступило только после того, как ученый изменил подход к экспериментальной проверке гипотезы. Сам Бидл об этом вспоминает так: «Неожиданно мне пришло в голову, что можно перевернуть ход исследований и вместо того, чтобы пытаться разобраться в химии известных генетических повреждений, нам следует отобрать мутантов, у которых блокированы известные химические реакции. Нейроспора была подходящим объектом для такого подхода, так как ее можно было вырастить в культуральной среде известного химического состава».

Таким образом, в период интенсивного внимания к изучению ДНК (50-е годы) было уже ясно, что, во-первых, гены отвечают за синтез фермента или белка и, во-вторых, аминокислоты в белке расположены в определенной последовательности (первичная структура белка). После выяснения строения ДНК сам собой напрашивался вопрос: если белковая молекула состоит из строгой последовательности аминокислот, а ДНК — из строгого чередования нуклеотидов, то нельзя ли экстраполировать структуру ДНК на структуру белка?

Оказалось — можно. И новая блестящая глава была вписана в генетику: это расшифровка генетического кода, или молекулярная азбука наследственности. Над этой задачей трудились такие известные ученые, как Г. Гамов, С. Очоа, А Корнберг, Ф. Крик, М. Ниренберг и другие. Изложение истории этого раздела (он не только интересный, но и во многом поучительный) заняло бы много места. Основной вывод по генетическому коду

предельно ясный: три нуклеотида (триплет ДНК) в определенном сочетании отвечают за присоединение конкретной аминокислоты при синтезе белка. Сочетания нуклеотидов для всех аминокислот теперь хорошо известны, так же, как и общие характеристики генетического кода (универсальность, вырожденность и т. п.).

Как бы подробно ни изучалась ДНК, все еще оставался неясным вопрос о тех событиях, которые совершаются между нею как носителем наследственной информации и синтезируемым белком, точнее, между триплетом ДНК и аминокислотой. Естественно, напрашивалось предположение, что между кодом генетической информации (ДНК) и ее продуктом (белок) должны существовать некие промежуточные молекулы. На основе таких рассуждений была сформулирована гипотеза промежуточных молекул. Но недостаточно сформулировать гипотезу, надо было найти доказательства. И они были найдены.

В конечном счете возник постулат о нескольких типах РНК как промежуточных молекулах: информационной, рибосомной и транспортной.

Основную смысловую нагрузку в процессе передачи информации несет матричная (ее называют также информационной) РНК. Образуется она в результате «переписывания» (транскрипции) информации с ДНК. Как известно, основания РНК строго соответствуют основаниям ДНК, только вместо тимина в РНК входит урацил. Процесс этот сводится к синтезу РНК на основе «расплетенной» нити ДНК. Он включает три ступени.

Его начало — инициация, осуществление — элонгация и остановка — терминация — связаны с определенными участками ДНК. А «дирижирует» этим грандиозным действием, происходящим в ДНК, ферментативный комплекс, называемый РНК-полимеразой. Именно РНК-полимераза, «расплетая» молекулы ДНК, контролирует образование РНК на ДНК. Но и это еще не конкретный продукт для начала следующего процесса — считывания информации (трансляции), то есть синтеза полипептидных цепей на молекуле матричной РНК. Дело в том, что ген представляет собой прерывистое образование. И кодирующие последовательности (экзоны) чередуются в нем некодирующими участками (интро-

нами). Некодирующие последовательности РНК с помощью определенных ферментов (рибонуклеаз) «вырезаются», а остающиеся «нужные» участки РНК соединяются между собой с помощью еще одного фермента — РНК-лигазы.

Таким образом, образуется молекула «зрелой» матричной РНК (мРНК). Она соединяется с белком и переносится в цитоплазму клетки в виде особых частиц, названных «информоферами». Их структура и функции подробно изучены советскими учеными — академиками А. С. Спириным и Г. П. Георгиевым, удостоенными за эту работу Ленинской премии. В составе информофер «зрелые» мРНК переносятся в цитоплазму, которую называют фабрикой-кухней по производству белков и ферментов.

— А что же дальше? — спросите вы. — Ведь мРНК — это не белок и не фермент, а именно они нужны для построения структуры клетки и выполнения ею специфичных для нее функций: сократительной, железистой, защитной и т. д.

Природа позаботилась об этом. В клетке есть еще два других типа РНК: рибосомная и транспортная.

Рибосомная РНК является составной частью внутриклеточных частиц — рибосом. Они обнаружены у всех живых организмов. Именно в них происходит синтез белка на основе матричной РНК, несущей информацию о последовательности аминокислот в белке.

Транспортную РНК называют посредником трансляции. Это она осуществляет доставку аминокислот к мРНК, и на рибосомах происходит формирование соответствующей (колинеарной, как ее называют) полипептидной цепи.

Как видите, ген работает с поразительной точностью: последовательно осуществляет комплементарный синтез РНК на ДНК, удаляет участки РНК и формирует «зрелую» мРНК, точно чередует аминокислоты в соответствии с его кодом, прекращает деятельность при наработке достаточного количества продукта. Все идет своим чередом по раз и навсегда установленному порядку.

Однако в этом явлении еще немало загадок. Каким образом, например, в процессе эволюции живого между ДНК и белком оказалась РНК как посредник сложного

процеса белкового синтеза? Разумеется, можно выдвинуть несколько гипотез, объясняющих данный феномен, но все они будут умозрительными. Ведь каких-либо достоверных данных о начальных этапах живой материи у современных исследователей нет. Возможно, что в клетках первичных организмов просто не существовало различий между типами нуклеиновых кислот, но на определенном этапе эволюции произошло разделение функций поддержания непрерывности генетического кода и реализации генетической информации. Что же, возможно и такое...

Разумеется, познание процессов, развертывающихся под командой генетической информации в клетке, не было таким уж односторонне последовательным, как выглядит здесь, в моем описании. Это и понятно, потому что исследования по расшифровке генетического кода вели представители разных наук: и теоретики-математики, и экспериментаторы-биохимики, и молекулярные биологи. К тому же вели их неодновременно и разрозненными усилиями.

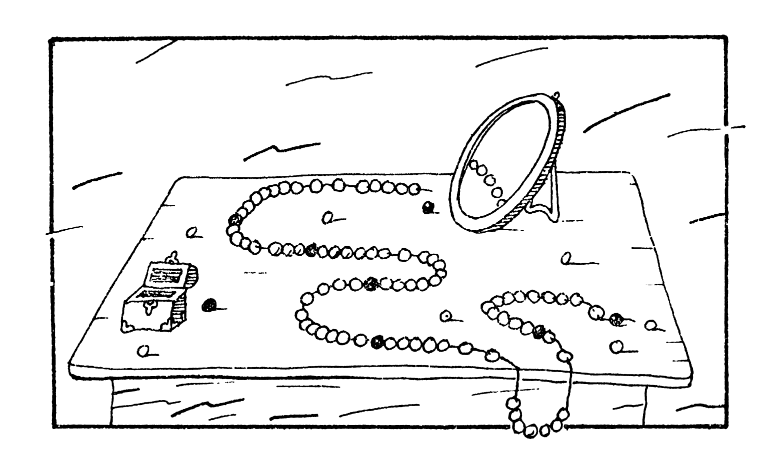
Что ж, пожалуй, можно было бы и поставить точку под этой частью рассказа о генетике. Но я все-таки воздержусь от этого, ибо завершить главу мне хотелось бы вот такой мыслью.

Разделенные временем и огромными расстояниями, реками и океанами, никогда не зная друг друга лично, десятки, сотни ученых вдохновенно работали на науку, имя которой генетика. И потому неудивительно, что их научные интересы, переплетаясь, взаимно дополняли и продолжали друг друга. Вот почему случилось так, что те ученые, чьи имена оказались прижизненно увенчанными всеобщей славой, среди своих учителей называют и русских ученых — истинных лидеров и создателей науки о наследственности и изменчивости. А потому вновь обращусь к Дж. Уотсону: «...курс вирусологии, — говорит он, — я слушал у Лурия, а курс генетики — у Мёллера. Потом я поехал делать мою диссертацию к Калтех, но Калтех отверг меня, потому что я не имел подготовки в физике. Пришлось вернуться в Индиану. И здесь я оказался вовлеченным в работу фаговой группы, которой руководят Лурия и Макс Дельбрюк, физик-теоретик, бывший тогда профессором Кальтеха. О Дельбрюке я уже знал по книге Эрвина Шредингера «Что

такое жизнь? С точки зрения физика». При встрече я удивился тому, как он молод.

Многие генетики сороковых годов думали, что вирусы — это чистые гены, и для понимания того, что такое ген, как он устроен, нужно изучать вирусы. Простейшими вирусами были фаги, так возникла фаговая группа, которая надеялась узнать, как гены управляют наследственностью клетки.

Сам Дельбрюк увлекался биологией под влиянием Н. В. Тимофеева-Ресовского. И если Лурия и Дельбрюк — отцы в науке, то Тимофеев-Ресовский — мой дедушка в ней».



Глава 5
НИТЬ АРИАДНЫ

А теперь пришла пора поговорить о хромосомах, тех самых хромосомах, которые популярности ради иногда называют «нитью бус», где каждая бусинка — ген; тех хромосомах, что изучаются уже более столетия и цитологами, и генетиками. Пожалуй, только такое объединение сил и позволило ученым проникнуть в глубину организации столь сложной и совершенной структуры, как хромосома. Нетрудно понять, сколь непрост и долог был этот путь познания.

Для современного биолога та парадигма, гласящая, что клетка возникает только из клетки путем ее деления, а каждое ядро из ядра тоже путем соответствующего деления ядра, равно как хромосома появляется только путем удвоения структуры и продольного расщепления индивидуальной хромосомы, является непреложной истиной.

Иными словами, никто из ученых наших дней просто не может допустить мысли о том, что клетки и их составные элементы могут возникать спонтанно. Между тем к столь определенному заключению биологи пришли не сразу. Например, создатели клеточной теории (это было 150 лет назад) Т. Шванн и М. Шлейден были убеждены, что клетки образуются de novo из «бесструктурного вещества», названного ими цитобластемой.

И только в 1855 году крупнейший немецкий патолог Рудольф Вирхов сформулировал свое знаменитое положение «каждая клетка из клетки». Правда, и это положение подвергалось всевозможным дополнениям и опровержениям, иногда даже абсурдным вроде теории О. Б. Лепешинской о возникновении клеток из неклеточного живого вещества. Но правильность положения Р. Вирхова выдержала самую строгую проверку временем и оказала большое, а главное, благотворное влияние на развитие учения о хромосоме.

В последующие 30 лет лучшие ученые разных стран «штурмовали» клетку и ядро. Два года назад научная общественность мира отмечала своеобразный юбилей — столетие со дня введения термина «хромосома». Слово это в переводе с греческого языка означает «окрашенное тело». И никакого другого смысла в него не вкладывали. Это был чисто описательный или морфологический подход к обнаруженной структуре ядра. Хромосомы получили такое название за их способность к интенсивной окраске кислыми красителями.

Автором термина «хромосома» стал анатом Берлинского университета Вильгельм Вальдейер. Это не единственная его (и не самая большая) заслуга перед наукой. В анатомии и гистологии, которым он отдал долгие годы и где сделал много открытий, некоторые образования получили его имя (например, вальдейерское лимфоидное кольцо в носоглотке). Представьте себе, каким же образованным человеком был В. Вальдейер. Он делал открытия в анатомии человека и одновременно хорошо понимал тонкую структуру клетки.

Представления о строения ядра к началу 80-х годов прошлого века были уже довольно определенными. В 1882 году был открыт процесс непрямого деления клетки. Его назвали сначала кариокинезом, а затем за ним закрепился существующий до настоящего времени термин «митоз». Термин «хроматин» к этому времени уже был известен. Вот почему в своей знаменитой статье «О кариокинезе и его отношении к процессу оплодотворения» В. Вальдейер счел нужным написать, что он вводит термин «хромосома» для тех образований, которые Т. Бовери называл «хроматиновыми элементами». С истинно немецкой пунктуальностью В. Вальдейер проанализировал в своей работе 210 источников литерату-

ры, включая труды таких знаменитых в то время биологов, как Э. Бальбиани, Т. Бовери, В. Флемминг, О. Гервиг, В. Ру, Э. Страстбургер, А. Вейсман и многие другие.

Правда, термин «хромосома» прижился не сразу. Как только хромосомы не называли и до введения термина В. Вальдейером, и даже после: ядерными петлями, кариосомами, ядерными сегментами, идантами и т. д. Но только термин «хромосома» оказался столь удачным, что навсегда вошел в науку как точный и достаточно объемлющий в смысловом отношении.

Наиболее важной характеристикой хромосомы В. Вальдейер считал ее продольное расщепление. А это значит, что он рассматривал хромосомы с точки зрения передачи каких-то свойств из клетки в клетку. Интересно отметить, что в своей работе он уже ссылался на статью Фридриха Мишера об открытии «нуклеина», о чем мы уже говорили в предыдущей главе. Это значит, что химическая природа наследственного вещества уже стала предметом горячего обсуждения биологами.

Между тем законы Менделя все еще «лежали» в забвении. И цитологи по-своему, своими собственными методами пытались штурмовать проблемы наследственности. Так, немецкий биолог Оскар Гертвиг, наблюдая оплодотворение яиц морского ежа, предположил, что их ядра содержат наследственное вещество, составные части которого полностью расщепляются в промежутке между делениями. К этому же выводу (и в тот же период) пришел немецкий ученый Т. Бовери, об открытиях которого мы уже рассказали.

Большой вклад в хромосомную теорию наследственности в конце XIX века внес Август Вейсман, о котором мы уже также упомянули в предыдущей главе. Однако только после переоткрытия законов Менделя два ученых — Т. Бовери в Германии и В. Сеттон в США — независимо друг от друга показали параллелизм поведения хромосом при оплодотворении с наследованием признаков по законам Менделя.

Строго говоря, с этого момента (1902 г.) и начинается логическое формирование хромосомной теории наследственности, основной вклад в которую внесли Т. Морган и его школа, начиная с их работ на дрозофиле (1909 г.).

Достижения биологии XIX века в клеточной теории,

создание концепции решающей роли хромосом в наследственности могут и должны рассматриваться современной наукой не только как большое достижение в области биологии, но и как неоценимый вклад в копилку общечеловеческих знаний. Исторический процесс методологического прогреса, новые теоретические концепции, экспериментальные наблюдения, парадигмы и научные «революции» позволили науке совершить крутой поворот от виталистических теорий жизни, доминировавших в ней тысячелетия, к материалистическому ее пониманию. С исторической точки зрения подобный поворот в начале века не менее важен, чем сенсационный бум, сопровождавший становление и развитие генной технологии, возникшей на основе расшифровки структуры ДНК.

Итак, самостоятельный путь изучения хромосом (не через генетику) и их роли в передаче наследственных признаков шел посредством наблюдения за поведением ядер в мужских и женских зародышевых клетках при оплодотворении. И уже казалось, что только на основе этого могут быть сформулированы основные положения хромосомной теории. Однако столь долгожданное событие смогло произойти лишь после того, как гибридологические и цитологические представления о наследственности образовали некий неразрывный конгломерат. Здесь-то и выяснилось, что некоторые представления о наследственности не выдерживают проверку столь строгого объединенного «досмотра». Одним из первых рухнуло предположение, будто новый организм получает от каждого из прародителей гены в полном наборе, как единое целое. Наряду с уменьшением наследственного материала наполовину, наблюдаемым при образовании зародышевой клетки, происходит довольно странная на первый взгляд перекомбинация. Наборы наследственных признаков индивида как бы собираются заново из разных частей: что-то берется от дедушки по отцовской линии, что-то от бабушки по материнской.

Сегодня, оглядываясь на столетний период развития генетики, можно без каких-либо натяжек сказать, что изучению хромосом в истории естествознания уделялось ничуть не меньше внимания, нежели генам. В ряде же случаев именно благодаря познанию тонкой структуры хромосом становились очевидными свойства и строение генов.

Но о какой бы странице из «летописи» познания хромосом ни заходила речь, о функциональной ли морфологии, о строении ее отдельных участков, это всегда был захватывающе интересный научный поиск. Однако самый заметный успех в расшифровке организации функционирования хромосом, безусловно, связан с усовершенствованием электронно-микроскопических, авторадиографических и цитогенетических методов.

Разумеется, книга, которую вы сейчас читаете, отнюдь не учебное пособие для самообразования, и потому я останавливаюсь в ней только на тех ключевых моментах развития знаний о хромосомах, которые по характеру собственной профессиональной деятельности мне наиболее близки. А именно — на изучении хромосом человека.

Путь, пройденный цитогенетикой человека, полон исследовательского и личностного драматизма. Впервые о хромосомах человека упомянул в 1892 году В. Флемминг, рассказывая о своих исследованиях по делению клеток в роговице глаза. Проделывая эту работу, ученый насчитал в метафазах от 22 до 28 «хроматиновых тел». Большая же часть последующих исследований хромосом человека до 50-х годов выполнена другими авторами на семенниках. Дело в том, что именно они оказываются наиболее благодатным материалом для исследователей, поскольку в тканях семенника клетки делятся интенсивно. В них легко отмечается наличие и митотических, и мейотических делений. Напомню, что при митозе хромосомы удваиваются и клетка делится, сохраняя в дочерних клетках полный набор хромосом (двойной) и, соответственно, генов. Под мейозом понимается деление зародышевых клеток, во время которого число хромосом уменьшается наполовину. Объектом таких исследований всегда являлись живые ткани, полученные во время операций на семенниках.

И вот в результате многочисленных кропотливых наблюдений их авторы, независимо друг от друга (и без какого-либо давления со стороны авторитетов!), приходят к заключению, что у человека 48 хромосом.

Назовите данный вывод парадоксом, коллективным заблуждением, одним словом, как хотите, только это неправильное положение «подтверждалось» на протяжении более трех десятилетий. В этих же работах женский

пол определяли двумя хромосомами X (икс), а мужской — XY (икс, игрек). А вот это наблюдение было правильным.

Особую страницу в истории познания хромосом человека занимают работы советских ученых в 30-х годах нашего столетия. Они-то изучали хромосомы не только в семенниках, но и в яичниках, а также в эпителиальных клетках. Больше того, именно наши генетики начали (это было уже в 1934 году) использовать культивирование лейкоцитов — метод, занявший в последующем ведущую роль в цитогенетике человека. Это они окончательно доказали, что у мужчин половые хромосомы разные (так называемый гетероморфный пол), первыми стали использовать измерение длины хромосом для их идентификации. Но столь блестяще развивающиеся исследования прерываются репрессивными мерами: в 1937 году медико-генетический институт, концентрировавший и возглавлявший эти работы, просто-напросто закрывается. Аргументацией для закрытия были выбраны будто бы идеологические ошибки.

Через много лет после только что описанных событий крупнейший английский специалист по генетике человека Л. Пенроуз напишет, что «если бы эти лаборатории в СССР продолжали работать, то большинство их открытий по кариотипу человека, сделанных в течение последних девяти лет, могли бы появиться на двадцать лет раньше». Термин «кариотип» означает полный набор хромосом.

Между тем в других странах аналогичные исследования не прекращались ни на один день, так что к 40-м годам нашего столетия вопрос о числе хромосом у человека считался окончательно решенным. Все учебники и монографии единодушно утверждали: их 48! Именно из-за столь большого количества, да еще плотности расположения в метафазе (средней стадии деления), хромосомы человека долгое время считались весьма и весьма неблагоприятным (или неблагодарным) объектом углубленного цитологического исследования. Этим, вероятно, и объясняется тот факт, что работы по их изучению обрели новый импульс лишь после появления новых методов изучения хромосом млекопитающих. Три методических приема определили дальнейший прогресс в этой области.

Первый из них связан с тем, что обработка гипотоническим раствором изучаемого материала приводит клетку к набуханию и к большему отделению хромосом друг от друга.

Второй метод позволял разрешить еще одну проблему, возникавшую при изучении хромосом, — увеличить количество делящихся клеток. Решалась она довольно просто. Ученые стали использовать колхицин — алкалоид, не препятствующий вступлению клеток в деление, но останавливающий его на стадии метафазы. Другими словами, применение колхицина значительно увеличивает число клеток, пригодных для наблюдения. К тому же колхицин усиливает конденсацию хромосом, и они легче разделяются.

Наконец, в-третьих, еще один методический прием оказался очень полезным при исследовании хромосом. Им оказалось культивирование клеток. Как вы уже знаете, использование этого метода для изучения хромосом человека было предложено советскими учеными еще в 30-х годах. Но пришла пора, и метод все же был взят всемирной наукой на вооружение.

Так что с начала 40-х годов, то есть на протяжении 15—20 лет, хромосомами человека ученые не занимались, поскольку вопрос о кариотипе человека считался решенным. И вдруг...

Это произошло в 1956 году. В печати появляется сообщение молодого американского ученого Д. Тио и известного шведского цитолога А. Левана (работа была выполнена в лаборатории А. Левана). Они утверждали, что у человека не 48, а 46 хромосом (их исследование было выполнено на культуре клеток от эмбрионов человека с применением новой техники — с использованием колхицина и обработки клеток гипотоническим раствором). Можете себе представить, сколь лихорадочно сотни ученых засели за микроскопы!

Открытие Д. Тио и А. Левана действительно оказалось сенсационным, а главное, оно коренным образом меняло многие уже сложившиеся генетические представления. Но почему именно они, а не кто-либо другой смогли осуществить его? Разве идея использования новых методов для изучения кариотипа человека никого до них не осеняла?

В том-то и дело, что приходила она на ум многим. Но как приходила, так, увы, и уходила, а Тио просто работал, не откладывая проверки своей гипотезы на завтра. Работал, выполняя обычное будничное дело, поскольку и колхинизация клеток (остановка деления), и гипотонизация (набухание клетки) входили в цитологическую практику. А работающий всегда побеждает.

Победил и он. Так что примите мой совет, адресованный всем молодым исследователям: не откладывайте на завтра воплощение идей, проверку предположений, догадок, прозрений. Помните, в большом научном мире всегда отыщется человек, мыслящий синхронно с вами, думающий о тех же проблемах. Кто из вас станет лидером — покажет время, терять которое — значит, неизменно уступать приоритет.

И не воспринимайте, пожалуйста, это мое искреннее пожелание как очередное назидание, которые так любят раздавать представители старшего поколения младшему. Ничего подобного я не имел в виду, делясь с вами этими рассуждениями. В подтверждение чего расскажу одну любопытную историю, которой лично со мной поделился известный английский цитогенетик Чарльз Форд.

Дело происходило в середине 50-х годов, когда новая техника приготовления препаратов для изучения хромосом себя уже утвердила. Ч. Форд изучал тогда мейоз у животных и готовил препараты из гипотонизированных клеток. Препараты от животных получились высокого качества, и Ч. Форд подумывал об изучении мейоза у человека с помощью новых методов. Тем более что обстоятельства складывались самые благоприятные, во время одной операции в больнице университета, в котором он работал, была произведена биопсия (прижизненно взят кусочек) семенника человека, и Ч. Форду передали этот материал для исследования. Занятый в этот момент какой-то другой работой, он положил кусочки ткани в холодильник, чтобы завтра, когда дел окажется поменьше, обработать их по новой методике, позволяющей объективно подсчитать число хромосом. Но завтра оказались другие дела, и не менее срочные, а послезавтра возникли свои заботы, появились свои обстоятельства. Одним словом, история затянулась

на несколько месяцев... И вдруг... Он читает статью Д. Тио и А. Левана. Разумеется, тут же были забыты все дела, еще вчера казавшиеся столь неотложными, извлечены из рефрижератора кусочки семенника и незамедлительно обработаны. То, что увидел ученый в микроскоп, буквально потрясло его: в клетках отчетливо просматривались 23 пары хромосом! Что же оставалось делать Ч. Форду? Единственное: дополнить имеющийся материал полученными данными и вместе с другим цитогенетиком, Д. Хамертоном, опубликовать его, подтвердив тем самым открытие Д. Тио и А. Левана. Но первооткрывателем, как вы сами понимаете, он уже не стал, оказавшись лишь в числе тех, кто повторяет открытие других.

Между тем события в медицинской генетике шли своим чередом. А через три года после публикации работы Д. Тио и А. Левана пришло время удивить мир французским ученым Ж. Лежену, Р. Тюрпену и М. Готье, обнаружившим у детей с болезнью Дауна лишнюю хромосому. Далее открытия следовали одно за другим, и чуть ли не ежемесячно в печати появлялись сенсационные публикации. Так, английские ученые сообщили, например, миру о том, что они обнаружили три формы болезней, возникающих из-за нарушений количества половых хромосом: это прежде всего так называемый синдром Шерешевского-Тернера у девочек (у них 45 хромосом, недостает одной Х-хромосомы), затем синдром Клайфельтера (мужчины с лишней Х-хромосомой) и, наконец, так называемый синдром трипло-Х (при нем у женщин не две, а три Х-хромосомы).

Выявление хромосомных болезней все продолжалось и продолжалось... Удивительно ли, что очень скоро врачи-практики узнали, что некоторые болезни, наблюдаемые ими у своих пациентов, связаны с изменением числа определенных хромосом, а некоторые с тем, что у больного недостает какой-то части хромосомы или, наоборот, она представлена в избытке.

Иными словами, в 1959—1960 годах изучение хромосомных болезней человека вступило в новую фазу и на повестке дня встал вопрос об унификации номенклатуры хромосом. Дело в том, что в микроскопических препаратах можно определить не только число хромосом, но и их длину, а также еще некоторые особенности. В

каждой хромосоме есть так называемая первичная перетяжка, или центромера, определяющая правильное расхождение хромосом по дочерним клеткам во время деления. По расположению центромеры различают так называемые метацентрические (или равноплечие) хромосомы, у которых центромера расположена в середине, субметацентрические (неравноплечие) — у них центромера смещена от центра, и акроцентрические (центромера находится на конце хромосомы рядом с ее концевой частью, называемой теломерой).

И все же единомыслия по поводу вопроса, как различать (идентифицировать) хромосомы, в науке не существовало. Вот почему в 1960 году крупнейшие цитогенетики разных стран собираются в городе Денвере (США) для выработки критериев определения различия и номенклатуры хромосом. Речь шла, разумеется, не об индивидуальной идентификации всех хромосом (в тот период эта задача была еще нерешаемой), а лишь о распределении их по группам. Было определено 7 таких групп. И только первые три хромосомы оказалось возможным распознать как индивидуальные. На конференции возник довольно смешной курьез: как, какими буквами обозначать короткие и длинные плечи хромосом?

Дело в том, что, внеся в изучение хромосом солидный вклад, представители сразу нескольких стран заявили свои права на то, чтобы эти обозначения носили их символы. Именно это чуть и не разъединило единомышленников. Так, английские и американские ученые предложили обозначать короткие и длинные плечи хромосом буквами s и l, соответственно английским терминам: (s — short, l — long), французы же считали, что их вклад в изучение хромосом не меньший и поэтому обозначение плеч должно основываться на символах p и g — от французских слов (маленький — petit, и большой — grand). Но в конце концов единогласие оказалось достигнутым. Было решено обозначать короткие плечи буквой p, как бы отдавая дань уважения вкладу французских коллег в изучение хромосом, а для длинного плеча выбрали не английский и не французский символы, а отдали предпочтение статистическому символу q. Известно, что p и q часто используются в статистике для обозначения альтернативных состояний.

Так было принято удовлетворившее всех решение, а принятыми символами пользуются до сих пор для обозначения хромосомных плеч.

Я уже сказал, что все хромосомы были распределены по 7 группам и обозначены буквами латинского алфавита A, B, C, D, E, F, G. Классификация эта получила название Денверской. Позже она претерпела некоторые изменения на конференции в Лондоне (1963 г.) и на III Международном конгрессе по генетике человека в Чикаго (1966 г.). Этими принципами идентификации хромосом и руководствовалась генетика человека вплоть до начала 70-х годов.

Однако невозможность индивидуального распознавания хромосом все больше тормозила дальнейший прогресс в цитогенетике человека, и потому многочисленные поиски новых методов изучения хромосом человека не прекращались. Они шли в лабораториях Стокгольма и Парижа, Москвы и Лондона. Большинство из них сводилось к тому, чтобы выявлять специфическое строение хромосом по их длине (линейная дифференцировка). С этими поисками связывались особые надежды, поскольку предыдущие попытки найти качественные различия между хромосомами в пределах группы не давали результатов. Три группы ученых (Швеция, Франция, СССР) пошли по разным путям поиска решения данной проблемы, и эти, столь различные, дороги привели их через год-другой к общей цели — проблема была решена.

Вот как блестяще с ней справился крупный советский ученый А. Ф. Захаров. Он предложил не просто метод окраски хромосом, как это сделали шведские и французские исследователи, а сочетал его с воздействием на клетки определенного вещества (бромдезоксиуридина). Это вещество, с одной стороны, включается в хромосому при ее репликации (репродукции), а с другой — уменьшает способность хромосом к окрашиванию. Поскольку каждая хромосома имеет свой временной «рисунок» репликации (разные участки реплицируются в разное время), то, вводя бромдезоксиуридин в строго определенное время, можно выявить районы с ранней и поздней репликацией. Чередование таких участков по длине хромосомы строго индивидуально для каждой из них. Именно это и позволило А. Ф. Захарову уверенно

идентифицировать индивидуальные хромосомы и их районы.

Не буду далее продолжать анализ механизма явления, представляющего интерес только для профессионала-генетика, а расскажу лучше об этом человеке, воплотившем в себе, на мой взгляд, все черты истинного ученого. Мне выпало счастье много работать с Александром Федоровичем и дружить с ним. К глубочайшему сожалению, он рано (в возрасте 58 лет) ушел из жизни. Это был удивительно преданный науке человек. И чрезвычайно скромный. Вот почему его открытия появлялись как-то незаметно, но в последующем все они вызывали большой научный резонанс. Вот пример такого открытия.

Работая с культурой раковых клеток, Александр Федорович обратил внимание на то, что некоторые хромосомы более растянуты (слабо конденсированы) и на всем своем протяжении имеют светлые и темные участки. Я уверен, что очень многие исследователи видели такие участки, но не обращали на них внимания, считая, что они — всего лишь неудачный микроскопический препарат. И только Александр Федорович решил разобраться в этом явлении и «приспособить» его для идентификации хромосом человека. Так родился новый метод.

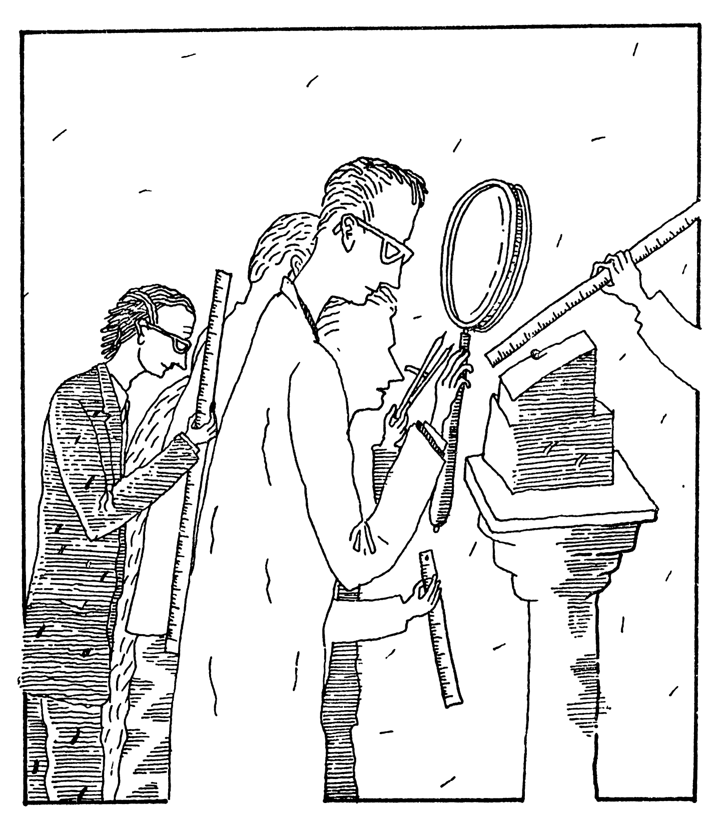
Не предвосхищая событий, он не спешил публиковать полученные результаты. Но когда впервые доложил о них на IV Международном конгрессе по генетике человека (Париж, 1971 г.), то работа эта вызвала сенсацию. А к советской делегации генетиков сразу же изменилось отношение. К тому же на этом конгрессе не только доклад Александра Федоровича показался зарубежным коллегам сенсационным, многие советские генетики выступали с интересными докладами.

Именно на парижском конгрессе было принято решение о проведении нового совещания по идентификации хромосом, в результате которого появилась Парижская номенклатура, позволяющая различать не только каждую хромосому, но и отдельные ее участки. Здесь мне хотелось бы продолжить рассказ еще об одном явлении, которое описали Александр Федорович со своей сотрудницей Н. А. Еголиной.

Дело в том, что бромдезоксиуридин является анало-

гом тимина — одного из оснований ДНК, и может включаться вместо него при образовании новой нити ДНК, в результате чего вновь синтезированная хроматида (в процессе деления клетки хромосома состоит из двух одинаковых нитей, называемых хроматидами) вместо тимина содержит бромдезоксиуридин и при специальном окрашивании выглядит более светлой. Вводя бромдезоксиуридин в культуру клеток до начала репликации хромосом, они получили дифференциальное окрашивание двух хроматид: одна темная, другая светлая.

Так был создан метод, которым сегодня пользуются во всем мире для выявления мутагенных факторов внешней среды. Дело в том, что под влиянием ряда химических факторов происходят разрывы одной нити



ДНК, и при репликации может происходить обмен между «старой» и «новой» нитями. Такое событие легко констатировать, наблюдая обмен частями светлой и темной хроматиды.

Метод А. Ф. Захарова и Н. А. Еголиной, названный методом дифференциального окрашивания хроматид, вошел в исследовательскую практику для выявления генетической опасности химических веществ, находящих все более широкое применение в общечеловеческой деятельности.

Между тем история изучения хромосом человека продолжалась, и к началу 70-х годов появилось огромное количество работ, использующих новые методы изучения хромосом, что немедленно находило свой отклик в практике. Было открыто много новых форм болезней, обусловленных хромосомными перестройками. Но скоро, однако, метод дифференциального окрашивания хромосом и идентификации их в соответствии с Парижской номенклатурой не стал удовлетворять быстрорастущее направление по изучению хромосомных болезней. Ведь во всем хромосомном наборе (22 аутосомы, *X*- и *Y*-хромосомы) можно было различать к тому времени около 250 участков. Как сказать: только 250 или уже 250? Много это или мало?

Что ж, в жизни все относительно: сначала эта цифра казалась колоссальной, а спустя 5—7 лет уже незначительной. И ученые снова стали искать способы, повышающие разрешающие возможности изучения хромосом человека. На этот раз объектом их внимания стало изучение их на ранних стадиях деления клетки, когда они еще не очень конденсированы.

И действительно, эти исследования увенчались успехом. Разрешающие возможности тонкого анализа отдельных участков хромосом повысились в 3—4 раза.

Но и это достижение со временем не стало удовлетворять цитогенетиков. Сомнения возникали: всегда ли правильна сугубо морфологическая оценка? Как сделать ее более точной на химическом уровне и более разрешающей по размерам?

Для решения этой проблемы оказалось недостаточным использование сугубо световой микроскопии, а методы электронной микроскопии отдельных участков в то время еще не существовали. И тогда цитогенетики

берут на вооружение методы генной инженерии, которые позволяют диагностировать все виды хромосомных изъянов — от даже самых маленьких недостатков хромосом (делеция) до избыточных (дупликация) или перемещения участка из одной хромосомы в другую (транслокация).

Как вы уже, наверное, убедились, цитогенетики постоянно ищут новые и новые методы и подходы для более глубокого проникновения в структуру и функции хромосом. Мне лично удавалось убедиться в этом при общении со многими цитогенетиками. Особенно это относится к А. А. Прокофьевой-Бельговской, сделавшей так много для развития советской генетики. Мне повезло, что я учился у нее и работал вместе с ней.

В 30-х годах Александра Алексеевна выполнила блестящую работу по определению размера гена вместе с Г. Меллером. Цитогенетический талант ее тогда проявился в полной мере. Многое ей не удалось сделать из-за лысенковского периода. Однако сразу после открытия хромосомных болезней она приступила к изучению хромосом человека, с которыми до этого не работала. Ее доклады запоминались по глубине содержания, ясности изложения предмета, блестящей (иногда в чем-то артистичной) манере контакта с аудиторией. Думаю, что ее лекции «столкнули» многих на путь генетики и цитогенетики человека. Она быстро организовала цитогенетические исследования в СССР, увлекла молодежь в научные поиски, обучила цитогенетиков для работы в медико-генетических консультациях.

Таков беглый экскурс в 30-летнюю историю изучения хромосом человека, который мы сообща совершили. Что же он показывает?

Самое главное, что проблемы, еще недавно считавшиеся «неподъемными», все чаще и все быстрее благополучно разрешаются. Причем основным фактором усовершенствования новых методов остается потребность в более точной диагностике хромосомных болезней, то есть чисто практическая потребность. А основой этих теоретических разработок — новые методы.

Но технический прогресс, по моему глубокому убеждению, должен обеспечить и другую сторону цитогенетических исследований, а именно — скорость изучения кариотипа человека. Ведь не только исследовательские

цели, но, как я уже говорил, и практические потребности цитогенетических анализов приобретают все больший размах, особенно в клинической медицине. А в медико-генетической помощи нуждается огромное количество людей. Правда, и сделано тоже немало. Например, уже созданы компьютеризованные системы анализа хромосом. «Умные» машины в считанные секунды находят митоз и анализируют состав хромосом, выявляя даже малейшие отклонения от нормы. Так что исследователь в любое время может простым нажатием кнопки вызвать на экран изображение нужной ему клетки и своим глазом проверить точность анализа, проведенного машиной. Не чудо ли?

Подведем некоторый итог. В изучении структур клетки, пожалуй, ничто не подвергалось такому всеобъемлющему анализу, как хромосомы. Как уже не раз говорилось об этом в предыдущих главах, они были объектом цитологических, генетических, биохимических, электронно-микроскопических наблюдений. Именно хромосома как объект генетического наблюдения была предметом особого внимания со стороны Т. Моргана и его школы. В начале 30-х годов эти исследования были отмечены Нобелевской премией: фактически это было признание хромосомной теории наследственности.

Для генетической характеристики хромосом Т. Морган воспользовался явлением кроссинговера (в переводе — перекрест), о котором мы рассказали в предыдущей главе. По частоте кроссинговера между разными частями составляли генетические карты, то есть определяли порядок расположения генов. Хромосома в глазах исследователей как бы превращалась в нитку бус, на которой все бусинки (гены) разные и занимают строго определенное место. Такое глубокое проникновение в строение хромосомы, как составление генетических карт, давало возможность подробнее изучать функцию генов, взаимодействия, «поведение» при размножении. Однако генетические карты — это схема, а как ее сделать «реальной» картиной, как «привязать» гены к определенным участкам хромосом, то есть создать цитологические карты?

С этой целью цитологи и генетики воспользовались экспериментальной моделью, как будто самой природой созданной для них. При исследовании слюнных желез

плодовой мушки (дрозофилы) было обнаружено, что составные нити хромосомы (хромонемы) многократно увеличены. Такие хромосомы назвали политенными (многонитчатыми). Под микроскопом в них можно различить тонкое строение и изменения в структуре (нехватки, удвоение, инверсии участков). Затем, сопоставляя генетические карты с цитологическими особенностями у определенной линии дрозофил, можно «привязать» конкретный ген к строго определенному месту.

Естественно, что описанный выше прием использовался для составления генетических и цитологических карт самых разных живых объектов, изучаемых генетиками. Но человек — чрезвычайно трудный объект для генетического изучения, потому что у него не может быть экспериментальных браков. Поэтому медицинским генетикам приходится ориентироваться только на родословные со сходными признаками. И вполне естественно, что первой изученной группой сцепления оказалась *X*-хромосома, поскольку сцепленные с ней признаки (гемофилия, дальтонизм) анализировать легче, чем другие.

На протяжении тридцати с лишним лет (с 30-х до конца 60-х годов) усилиями многих генетиков были обнаружены всего лишь 4 группы сцепления, в том числе в *X*-хромосоме, причем в трех группах сцепления всего лишь по два гена. Перелом в изучении сцепления генов и составления хромосомных карт наступил в 1968 году. В какой-то мере это произошло случайно, в какой-то потому, что для этого созрела соответствующая ситуация. Впрочем, судите об этом сами.

Один из аспирантов крупнейшего американского генетика Виктора Маккьюсика Р. Донахью, занимаясь изучением проблемы, приготовил хромосомные препараты из своей собственной крови. Работая с ними, он обратил внимание на то, что одна из первых хромосом оказалась с морфологической особенностью в области центромеры. Может быть, в силу природной любознательности, а может быть, потому, что он работал в знаменитой генетической лаборатории, где все подвергалось скрупулезной проверке, Роберт решил цитогенетически обследовать своих детей, родителей и многих других кровных и некровных родственников. Из этого большого обследования, которому подверглось более 150 человек, стало ясно, что обнаруженный признак доминантно

передавался из поколения в поколение. Одновременно у всех обследованных еще изучались и группы крови (эритроцитарные отличия). И что же выяснилось?

А то, что морфологическая особенность первой хромосомы и одна из групп крови (Даффи) обнаруживалась у одних и тех же лиц. Отсюда следовал вывод, что ген группы крови Даффи локализован в первой хромосоме.

Что ж, открытия в науке иногда случаются и неожиданно, без особой для этого подготовки и специально созданных условий, только за счет гениального взлета мысли. К сожалению, такие открытия, как правило, признаются не сразу. То же самое верно и относительно появления новых научных направлений.

Что касается составления карт хромосом человека, то здесь все произошло иначе. Статья Р. Донахью и других ученых, в том числе Маккьюсика, о локализации группы Даффи в первой хромосоме появилась в период (1968 г.), когда методические условия для изучения сцепления и генетического картирования хромосом человека уже созрели. Различных родословных или генетического материала было уже достаточно для этих целей. В данном случае генеалогический метод эквивалентен экспериментальному анализу потомства при скрещивании. Для составления генетических карт человека необходимо «нагрузить» родословные генами, которые оказались бы в семьях в двух- и более аллельных (альтернативных) формах. Прогресс в области изучения иммунологического разнообразия (группы крови по эритроцитам, лейкоцитам), биохимическому разнообразию (сыворотки крови, белки и ферменты эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) давал возможность определять несколько десятков разных вариантов генов в одной семье. Следовательно, вероятность обнаружения двух и более генов, локализованных в одной и той же хромосоме, значительно увеличивалась.

Правда, при изучении большого количества признаков возникают и свои трудности, обусловленные огромным количеством статистических расчетов сочетаний для проверки возможного сцепления признаков. Но статистические расчеты теперь, с появлением ЭВМ, вполне возможны. Именно внедрение методов компьютерной техники позволило расширить работы по изучению сце-

пления генов на основе анализа родословных, что и стало одной из первых предпосылок для широкого развертывания работ по генетическому картированию.

Вторая, не менее важная предпосылка становления данного направления в генетике человека была связана с тем, что в последние десятилетия получил широкое развитие метод гибридизации соматических клеток. В самом деле, если нельзя получить экспериментальные родословные, то почему бы не воспользоваться гибридами соматических клеток?

Факт слияния ядер двух клеток был известен еще с середины прошлого века. В 60-х годах нашего столетия были подобраны экспериментальные условия для гибридизации клеток. Но здесь сразу возникли непредвиденные неожиданности. Так, оказалось, что гибридизация человеческих клеток с человеческими дает с точки зрения составления карт хромосом весьма скромные результаты, потому что признаков много и исследователь не знает, за какую ниточку можно размотать клубок. И, как ни странно, неожиданно очень эффективным в изучении сцепления оказались гибриды человеческих клеток с мышиными. В этом случае новая гибридная клетка получает наборы мышиных и человеческих хромосом. Но при размножении таких клеток хромосомы человека (почему-то именно человека) в них постепенно одна за другой элиминируются (погибают). Таким образом, изучая в клетках какой-либо биохимический признак и параллельно хромосомный набор, удается установить, что исчезновение определенного биохимического свойства клетки совпадает с исчезновением определенной хромосомы. Отсюда нетрудно заключить, что ген, отвечающий за этот признак, расположен именно в данной хромосоме. Такой метод изучения сцепления действительно оказался очень продуктивным.

Естественно, что составление генетических карт — это глубочайшее проникновение в структуру и функцию хромосом. На этом направлении стали концентрировать свои усилия многие талантливые ученые. Разрабатывали новые подходы и методы. В том числе воспользовались клетками от пациентов с хромосомными болезнями. Если у больного обнаружена делеция (укорочение) определенного участка хромосомы и в то же время нарушена функция определенного гена, то понятно, что

этот ген расположен именно там. При широком изучении хромосомных болезней появилась возможность получения набора клеток с делециями разной длины из разных хромосом. Как говорят ученые, создана панель клеток. Из нее можно брать любые образцы.

Разумеется, во все вышеназванные и сотни других работ включались ученые разных стран и сообща разрабатывались трудные проблемы. И свершилось столь долго ожидаемое — почва для штурма всего генома человека оказалась подготовленной. Картирование каждого нового гена перестало быть сенсацией, превратившись в будничную, повседневную работу.

Однако начиная с 1973 года генетики систематически подводят итоги, сравнивают результаты, проверяют точность методов на специальных совещаниях, которые проводятся один раз в два года. Эти совещания так и называются: «Картирование генов человека». Журнал «Цитогенетика и клеточная генетика» в дополнительном томе оперативно публикует результаты таких совещаний. Каждый последующий такой том от раза к разу становится все толще. Ведь научная жизнь никогда не останавливается.

Новый успех в картировании генов пришел с открытием полиморфизма (многообразия) в строении «инертных» участков ДНК. Открытие это появилось как гром среди ясного неба. Дело в том, что большая часть ДНК находится в неактивном состоянии, то есть в этих ее участках просто-напросто гены отсутствуют. И казалось бы, эти молекулы ДНК у всех одинаковые. А если уж и неодинаковые, то как их различишь: они же не функционируют. Ведь, как говорится, ночью все кошки серые. На самом деле оказалось не так.

С помощью специальных ферментов, выделенных несколько раньше, ДНК «разрезают» в строго определенных местах. Количество блоков ДНК в этих фрагментах у разных лиц разное, а этот признак наследуется. Эта особенность строения хромосом была названа «полиморфизмом длины рестрикционных фрагментов» (ПДРФ). Такие участки ДНК также можно «привязать» к хромосоме, как и гены. Вот почему наряду с локализацией генов в хромосомах теперь стали публиковать данные и по сцеплению и локализации определенных участков ДНК.

Итак, карты хромосом «нагружаются» все больше и больше, становятся все обширней, все богаче информацией, которая непрерывно увеличивается. О размахе работ в этом направлении красноречивее всего говорят следующие цифры: библиотека по картированию генов, созданная в одном из университетов США, располагала в 1988 году 8200 оригинальными источниками литературы. Ежегодное пополнение составляло 2000 библиографических ссылок в год. Имелась информация о 3450 картированных генах и сегментах ДНК. Добавлю только, что в разработке проблемы к этому времени участвовало 2500 ученых из разных стран мира.

Итак, как говаривал Остап Бендер, лед тронулся. Пришла пора для медиков и биологов войти в большую науку, подобно тому, как когда-то входила в нее физика. Чтобы представить себе разницу между тем, чем занималась медицинская генетика до сих пор и чем ей предстоит заниматься в ближайшем будущем, проведу такую аналогию.

Думаю, что разницу между сельским коттеджем и небоскребом современного супергорода может представить себе каждый. Так вот все, чем усердно занимались до сих пор некоторые биологи, генетики, считается не больше чем «приусадебное хозяйство» или «сельский коттедж» рядом с супернебоскребом, каким является проект «Геном человека»!

Сейчас трудно установить, кому именно из ученых принадлежит мысль о возможности полного прочтения последовательности ДНК человека. Но мне навсегда запомнилась фраза из книги Виктора Маккьюсика, опубликованной еще в начале 70-х годов, в которой он говорил о возможности записи диагноза наследственной болезни в виде химической формулы, то есть достоверно определить, в каком именно гене какой нуклеотид на какой заменен. Тогда подобное предложение представлялось мне хотя и как реальная задача, но очень уж виделась она в отдаленной перспективе.

А Виктор вместе со своими коллегами продолжал накапливать данные по картированию и сцеплению генов человека, по инвентаризации наследственных признаков, по методам расшифровки генома. Он не просто мечтал, он работал на свою мечту, приближая ее осуществление.

И все-таки идею о создании проекта «Геном человека» связывают с именем лауреата Нобелевской премии Уолтера Гилберта, поставившего в самом начале 80-х годов вопрос о возможности полного прочтения генома человека.

Цель такого проекта — определить, в какой последовательности соединены друг с другом примерно три миллиарда пар оснований (А, Г, Т, Ц), составляющих нашу генетическую сущность. Именно в таком количестве ДНК функционируют около 100 тысяч генов человека, определяющих его развитие во всех проявлениях: от конституции тела до функционирования мозга.

У. Гилберт — человек выдающийся. Он профессор знаменитого Гарвардского университета и возглавляет биотехнологическую фирму «Биоген». «В определении последовательности генома, — говорит он, — и заключается окончательный ответ на призыв «Познай самого себя». Он даже предпринял попытку организовать частную фирму для прочтения генома человека. Однако она оказалась неудачной.

Вокруг программы «Геном человека» кипели и кипят страсти, ведутся яростные споры, а стрелка мнений научной общественности вот уже на протяжении двух лет колеблется то в одну, то в другую сторону. Почему?

Да потому, что сама идея проекта кажется многим фантастикой — ведь речь идет о трех миллиардах пар оснований! Проект представляется к тому же слишком дорогим. Расчеты показывали, что на его реализацию придется затратить не менее трех миллиардов долларов! А во времени? Людских затрат потребуется на это три тысячи человеко-лет! К тому же возникают сомнения, не породит ли обсуждаемый проект нового этического, своего рода «минного» поля?

Рациональные критические замечания сводятся к тому, что реализация проекта обязательно отвлечет крупные ассигнования от других биомедицинских исследований. И сможет ли разгаданная геномная последовательность дать нам больше сведений о развитии человека и его болезнях, чем это можно узнать из менее грандиозных проектов, приносящих уже сегодня практические плоды?

Детальных обсуждений проекта в целом и по частям было уже довольно много. На одном из них (в 1986 го-

ду, на VII Международном конгрессе по генетике человека) мне посчастливилось присутствовать. В основном возражения, высказываемые там, сводились не к изучению генома как такового, а к целесообразности вести работы в области секвенирования ДНК. Напомню, что так называют изучение последовательности нуклеотидов ДНК, то есть химическая характеристика ДНК. Составление генетических карт представлялось многим более реальным делом и более необходимым практически. Оптимальным же вариантом было объединение усилий ученых одновременно в областях картирования и секвенирования. Данная точка зрения нашла отражение и в организации нового журнала «Genomies» по инициативе В. Маккьюсика и Ф. Раддла.

Но, как говорится, страсти страстями, а научные дискуссии дискуссиями. Однако и страсти не замедляют, а стимулируют научную политику. Так случилось и с этим проектом — и в 1987 году конгресс США принимает решение о необходимости финансирования проекта.

Одним из учреждений, которое занимается данной разработкой и которое уже получило соответствующие ассигнования, является Национальный институт здоровья США. К этой работе институт привлек и Джеймса Уотсона, который предполагает, что весь проект может быть осуществлен за 15—20 лет. Его авторитет бесспорен, и потому от участия Дж. Уотсона в работах во многом зависит дальнейшее финансирование проекта.

В сентябре 1988 года в Швейцарии состоялось Международное совещание по геному человека, на котором было решено организовать международное сообщество ученых. Исследователи многих стран вступили в эту кооперацию, в том числе и Советского Союза. Академик А. Д. Мирзабеков представляет ученых СССР в этой организации.

Предполагаемые работы включат в себя так называемое физическое картирование, то есть хромосомы будут разрезаться на большие фрагменты в соответствии с их характеристикой и порядком расположения в хромосомах. Эти фрагменты станут объектом секвенирования, которое на сей раз доверится автоматам. В ведущих странах капиталистического мира уже началась конкуренция за создание лучших аппаратов — секвенсоров. Их производительность в 100 и более раз выше

«ручного» метода. А предполагаемая скорость чтения — один миллион нуклеотидов в день. Но даже и в этом случае потребность в международном обмене информацией не должна уменьшаться, дабы избежать дублирования. Поэтому банки родословных (семейных данных), банки клеток и хромосом, библиотеки генов становятся все чаще объектом международного сотрудничества.

Чем же располагает наука, берясь за столь сложное дело? Ей известна последовательность нуклеотидов примерно одного процента генома! Одного! А следует познать еще 99! Принесет ли эта работа человечеству освобождение от наследственных болезней, рака, атеросклероза, СПИДа, психических болезней?

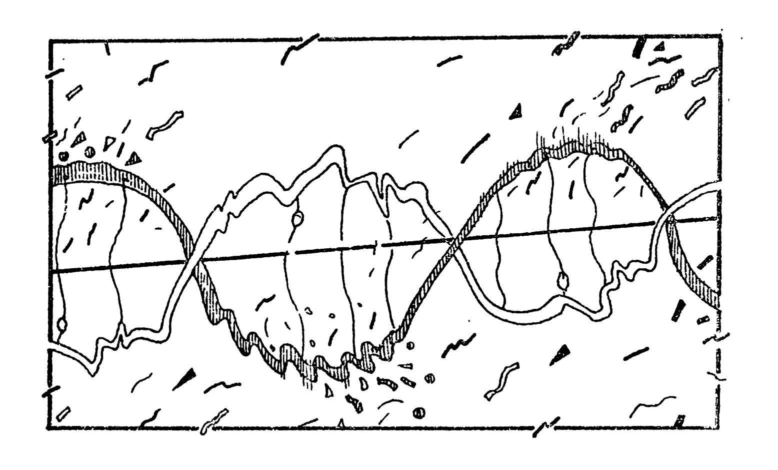
Можно надеяться, что да. Прогресс в понимании первичных, самых-самых первых биологических процессов позволит найти методы управления в тех случаях, когда природа человека «ломается». В то же время у некоторых ученых имеются и существенные опасения по поводу того, что генетика человека после расшифровки генома не станет намного лучше, чем теперь. Ведь 90—95 процентов генома — это «балласт», то есть молчащая ДНК, функции которой до сих пор непонятны. Прояснит ли что-либо в этих функциях знание последовательности оснований или для этого понадобятся какие-либо другие приемы?

Ответить на эти и другие вопросы сегодня невозможно. Ответить невозможно, а работать надо!

Высказываются и такие мнения, что расшифровка всего генома привнесет в науку больше тайн, чем ясности. Вполне возможно, что медицинские генетики в будущем предпочтут пользоваться только хромосомными картами, которые точно указывают, где находится каждый конкретный ген и каковы его функции в организме.

Конечно, и генетическая диагностика, и будущая генная терапия не требуют знания всего генома, но это мнение только сегодняшнего дня, а исследовательскую мысль нельзя, да и невозможно ограничить какими-то узкими рамками.

Вызов брошен. Давайте спешить...



Глава 6
ПОЧТИ ДЕТЕКТИВНАЯ ИСТОРИЯ

А теперь, наверное, самое время вспомнить две издавна известные и, казалось бы, взаимоисключающие друг друга поговорки. Первая из них гласит, что «молоко у коровы — на языке». Другими словами — будешь кормить животное вдоволь, оно отблагодарит тебя высокими надоями. Вторая утверждает обратное, когда о животном иначе, как «не в коня корм», и не скажешь. Можно ли с генетической точки зрения объяснить подобные противоречия народной мудрости?

Думаю, что да, но пока еще только в очень общей форме. Дело в том, что развитие любого признака в организме, как это сегодня доподлинно известно науке, зависит от нескольких генов и разных факторов среды, а точнее — от взаимодействия тех и других. Но сочетание вариантов генов (аллелей), определяющих тот или иной признак у каждого живого существа, в том числе и у человека, сугубо индивидуально. К тому же средовые факторы на протяжении всего биологического цикла его развития чрезвычайно разнообразны. И далеко не всегда сочетание последних благоприятствует становлению какого-то конкретного признака. Вот и пойди здесь разберись, что от чего зависит... Но мы все же попытаемся это сделать, проследив в данной главе за «поведением» генов в организме.

Как часть всей генетической информации, каждый ген расположен в строго определенном месте определенной хромосомы, и при делении клеток он воспроизводится с высочайшей точностью. Плотная «упаковка» генов в хромосомах обеспечивает передачу информации из поколения в поколение в полном наборе.

— Но это только механизм передачи набора генов из клетки в клетку, — может заметить здесь читатель. — А как все-таки гены работают?

Механизмом действия любого гена является считывание информации с ДНК путем синтеза на ней РНК. Процесс этот называют транскрипцией. На его расшифровку потрачены многие годы многих исследований. И то, что будет изложено ниже, является результатом бесчисленных экспериментов и обоснованных обобщений.

На первый взгляд двухспиральная структура ДНК — главной «молекулы жизни» — может показаться жесткой и стабильной. В действительности же она гибка и изменчива настолько, что способна принимать разнообразную форму и осуществлять взаимодействие с другими молекулами клетки различными способами. Именно на этих ее свойствах и основана возможность реализации генетической информации, содержащейся в ДНК (за счет взаимодействия с регуляторными молекулами).

Для того чтобы начался процесс транскрипции, то есть образования на ДНК молекулы РНК, двойная спираль должна быть расплетена, но не полностью по всей длине молекулы, а лишь ее часть, соответствующая тому гену, продукт которого в данный момент необходим клетке.

Здесь, по-видимому, следует подчеркнуть, что в любой клетке в каждый данный момент «работают» не все гены, а только те, которыми обусловлена специфичность ее функции. Представить себе организм, в котором во всех клетках работали бы все гены разом, чрезвычайно трудно. А потому попробуем провести здесь аналогию с более привычной для нашего понимания ситуацией.

Вообразим, к примеру, что в большом многомиллионном городе однажды в силу какого-то «сверхсбоя» движение всех видов транспорта (велосипедов, трамваев, троллейбусов, автобусов, грузовых и легковых автомобилей и т. д.) стало нерегулируемым. Возникший беспоря-

док усугубился еще и тем, что и стороны движения и направления, и скорость движения, и остановки, и перекрестки выбираются водителями тоже произвольно. Фантастическая картина, верно? Но даже такой невообразимый хаос — лишь слабая тень того состояния клетки, в которой без всяких «правил» заработали бы разом все гены.

Между тем транскрипция гена (образование на ДНК молекулы РНК) осуществляется по строжайшим законам, установленным природой. Как только в клетке накопится достаточное количество первичного продукта гена, процесс транскрипции прекратится. Как видите, эти реакции осуществляются по принципу обратной связи.

В одной из предыдущих глав рассказывалось о процессе трансляции, то есть образования белков и ферментов. Вроде бы механизм этого сложного явления расшифрован. Однако до понимания того, как формируется признак, еще очень далеко. Это более чем детективная история, и точки над «и» ставить рано. По крайней мере на сегодняшний день путь от первичного продукта гена до признака известен лишь для небольшого числа генов просто устроенных организмов.

Но многое наука уже и расшифровала, например, то, что для начала транскрипции необходима активация конкретного гена (или генов). Под этим понимают расплетение нитей ДНК с последующим синтезом молекулы РНК. В этом процессе активации генов (или запуска их в работу), как теперь стало ясно, принимают участие гормоны или продукты деятельности других генов. Могут активировать гены и продукты в цитоплазме, которые образовались за счет предшествующей активности этого же гена (или генов). Не исключается и непосредственное влияние соседних клеток. Но если за счет тех или иных факторов ген начинает работать, это проявляется в виде транскрипции.

За ней следует трансляция и образование полипептидных цепей, из которых и формируются белки.

Многообразие белков поражает. Одни осуществляют «скелетную» функцию клетки, другие регулируют обменные процессы, третьи определяют темп размножения и миграции клеток, четвертые обеспечивают регуляцию активности генов. А все вместе в сложном взаимодействии приводят к дифференцировке клеток и формированию определенных тканей и органов.

И все-таки, повторяю, многое в понимании генетического контроля процессов индивидуального развития, осуществления дифференцировки клеток или избирательного функционирования разных клеток в организме еще неясно.

В самом деле, эритроцит осуществляет функцию переноса кислорода, мышечная клетка обладает способностью сокращаться, железистая клетка вырабатывает гормон или секрет. И каждая из них точно и ответственно выполняет свои функции. Но появляются или исчезают эти функции лишь в определенные периоды развития организма. Почему?

Ответ на этот вопрос и многие другие, с ним связанные, и пытается найти «генетика развития». Эта область генетики изучает действие генов в ходе развития индивида (онтогенеза). Проблемы генетики развития давно уже занимают видное место в экспериментальной генетике, потому что решение их, как нетрудно догадаться, имеет не только ключевое теоретическое, но также и большое практическое значение. Например, как было бы важно для народного хозяйства уметь «заставить» реализовать гены морозоустойчивости у растений, ускоренного роста у животных, продукции антибиотиков у микроорганизмов.

Но особенно важно понимание механизмов действия генов в течение индивидуального развития у человека. В самом деле, если бы мы умели управлять проявлением генов, то во многом были бы решены проблемы лечения наследственных болезней, предотвращения злокачественного роста, управления иммунитетом, замедления процессов старения.

Помните, эта глава началась с разговора о первичных механизмах действия генов. Как вы убедились, задача понимания генной регуляции развития организма чрезвычайно трудна даже при условии применения всего арсенала методов молекулярной биологии. Но проблема эта возникла не сегодня. К ней уже давно привлечено внимание генетиков. И в начале пути (20-е годы) единственным подходом к пониманию генетических механизмов развития было сравнительное изучение индивидуального развития у нормальных и мутантных организмов. Нарушение развития, обусловленного мутацией, как бы позволяет взглянуть на этапы нормального

развития. К примеру, сравнивая развитие эмбрионов у нормальных мышей и мышей, имеющих ген ахондроплазии, можно определить время и последовательность развития конечностей.

Такой подход оказался весьма плодотворным для генетики человека. Суть его в том, что сложные процессы развития организма расшифровываются через изучение наследственных болезней или мутантных признаков. Поясним это примером, как подошли к расшифровке генетического контроля синтеза коллагена.

Коллаген — белок, составляющий основу соединительной ткани (сухожилие, кость, хрящ, внеклеточное вещество). Он обеспечивает ее прочность. Несмотря на хорошую изученность коллагена биохимиками и морфологами, оставалось неясным, сколько и какие гены отвечают за синтез коллагена. В решении этого вопроса помогло изучение коллагена у больных с наследственными болезнями соединительной ткани.

Это целая группа болезней. Одни больные страдают деформациями скелета, другие — имеют поражение сердечных клапанов и повышенную подвижность суставов. Именно анализ коллагена в таких семьях позволил обнаружить, что образование его обеспечивается работой нескольких генов. Каждый из них «отвечает» за определенный тип коллагена.

Чем глубже изучаются генетические механизмы развития организма, тем более комплексными становятся исследования. Эту крепость штурмуют теперь не только генетики, но и эмбриологи, гистологи, физиологи и многие, многие другие специалисты. А это значит, что арсенал методов решения задач, стоящих перед генетикой развития, постоянно расширяется. И если в прошлом он сводился в основном к изучению мутантных форм, то теперь это и пересадка и ядер, и клеток, и зачатков органов, и гибридизация соматических клеток, и еще многое другое.

Вопросов и проблем, над которыми работает генетика развития, предостаточно, так что в них немудрено и запутаться. А в таких случаях, как говорится, лучше всего «танцевать от печки». И потому вернемся на некоторое время к 20-м годам нашего столетия, к тому самому времени, когда бурно развивающаяся экспериментальная генетика давала науке все новые и новые фак-

ты для построения гипотез, концепций, теорий. Причем многие из них не только не дополняли друг друга, но, казалось бы, даже вступали в противоречие, поскольку в некоторых опытах прослеживаемый ген (доминантный или рецессивный в гомозиготном состоянии) вдруг не проявлял своего действия. Вот и получалось, что путь, казалось бы, надежно размеченный присутствием генов в нескольких поколениях, неожиданно вновь превращался в непроторенную, нехоженую тропу, а четкий тезис «будет ген — будет и признак» опять подвергался сомнению. Казалось бы, очевидно: ген есть, он присутствует, он унаследован (и это подтверждается наличием его в будущих поколениях), но признак-то не проявляется. Почему?

В общем, чем больше и тщательней изучалось поведение генов и их роль в организме, тем загадочнее они становились. Неразбериха, путаница нарастали. Действительно, как не растеряться или не задуматься исследователю, у которого в опытах с хорошо изученным экспериментальным объектом у одной части особей признаки проявлялись, а у другой — нет. Причем такое «исчезновение» признака оказывалось не столь уж редким исключением для одних генов и не наблюдалось у других. Больше того, данное явление наблюдалось и у растений, и у животных, и в родословных человека.

Анализ подобных факторов привел к созданию нового направления в генетике — феногенетики (фенос — признак) — науки, главным содержанием которой стало изучение наследственного контроля становления признаков (или в более общем виде — генетика развития). А эксперименты по изучению конкретных генов привели к следующим очень важным обобщениям: если ген не проявляется, то, значит, его действие подавляется другими генами или внешнесредовыми воздействиями. Именно тогда и было введено специальное понятие, так называемая пенетрантность (от лат. penetro — проникаю, достигаю) — частота проявления гена. Выражают его в процентном отношении числа особей, у которых проявился признак, ко всем остальным, этот ген имеющим. Например, на 100 человек, унаследовавших ген ахондроплазии (доминантное наследственное заболевание), болезнь развивается только у 90. Следовательно, пенетрантность этого гена равна 90 процентам.

Такое поведение генов, как я уже говорил, можно было объяснить двояко: во-первых, их взаимодействием друг с другом, а во-вторых, подверженностью внешним факторам. В последующем, когда многие особенности поведения генов окажутся изученными детально, а их биохимические механизмы расшифрованы, выяснится, что среди генов есть и такие, которые подавляют действие других. Их назовут супрессорами.

Но чудеса феногенетики на том не завершились, и очень скоро выяснилось: наряду с тем, что в одном случае признак у особи с наличием гена может вообще не проявиться (не пенетрировать), в другом он может выразиться в разной степени. Причем (на это хочу обратить внимание читателей) речь идет не о количественных признаках, например, росте, весе, обусловленных несколькими генами, а о признаках, контролируемых одним геном. Здесь нам придется познакомиться с еще одним термином — экспрессивностью (так принято называть степень выраженности признака). Эта выраженность может быть слабой или сильной, а вот резкой границы между слабой экспрессивностью и непенетрантностью гена не существует.

Термины «пенетрантность» и «экспрессивность» предложил, как это ни покажется странным, отнюдь не генетик, а всемирно известный немецкий невропатолог О. Фогт, директор одного из институтов в Бухе, под Берлином. Он приезжал в СССР в 20-х годах сначала в связи с болезнью, а затем и смертью В. И. Ленина. Будучи широко образованным человеком, он не мог не оценить очень высокий уровень генетических исследований в СССР (тогда в стране работала целая плеяда корифеев — Н. И. Вавилов, Н. К. Кольцов, А. С. Серебровский, Ю. А. Филипченко и др.), заметил растущую талантливую молодежь и попросил Н. К. Кольцова рекомендовать для работы в его институте способных генетиков. Н. К. Кольцов остановил свой выбор на Н. В. Тимофееве-Ресовском, который в 1925 году вместе с женой и был командирован к О. Фогту в Бух, где сразу развернул исследования по феногенетике на дрозофиле, излюбленном в тот период объекте экспериментальной генетики.

Подробно исследуя явления пенетрантности и экспрессивности, Н. В. Тимофеев-Ресовский подметил еще

одну особенность поведения генов, а именно — специфичность их выражения. Вклад Н. В. Тимофеева-Ресовского в феногенетику на начальных этапах ее развития так значителен, что многие и до сей поры введение терминов «пенетрантность» и «экспрессивность» приписывают ему, хотя, разумеется, дело не в приоритете на термины, а в расшифровке явлений. А именно это и сделал в свое время Н. В. Тимофеев-Ресовский строгими экспериментами и смелыми обобщениями.

Многочисленные эксперименты, гипотезы, дискуссии, наблюдения и обобщения по развитию наследственных признаков в целостном организме привели исследователей к твердому убеждению, что «генотип не сумма, а система генов». Более того, «работают» гены не в одиночку. Каждый из них взаимодействует не только с геном своей пары (аллельным геном), но и со всеми другими. Конечно, такое взаимодействие происходит не непосредственно между генами, а между первичными и вторичными продуктами их деятельности. Именно это взаимодействие ведет к развитию соответствующего признака. Сначала тонкий генетический анализ взаимодействия генов на основе скрещивания, а затем и биохимическое изучение этого процесса выявило разные их формы.

Например, оказалось, что один ген может подавлять действие другого (супрессия, эпистаз) или изменять его (модификация). Некоторые наследственные признаки могут формироваться только при условии, если организм унаследовал строго определенное сочетание генов: это так называемое комплементарное (дополняющее друг друга) действие генов. Известна еще одна форма взаимодействия генов — полимерия. В этом случае гены действуют в одинаковом направлении и пополняют баланс своего влияния.

Теперь-то все это легко излагается в учебниках на нескольких страницах в четкой и краткой форме. Но сколько труда было затрачено лишь на понимание каждого из видов взаимодействия генов! И это всего лишь небольшая часть того, что необходимо проделать, потому что генетический контроль развития организмов еще очень далек от целостного понимания. Так что для тех, кто сегодня лишь входит в науку, работы непочатый край. Это им придется расшифровывать многие законо-

мерности формирования признаков. Насколько грандиозны подобные задачи, можно видеть на примере развития зародыша.

Сложный характер включения и выключения генов в процессе индивидуального развития организма очевиден. Ведь все клетки организма обладают одинаковым набором генов, а функционирует только часть их, причем в разных тканях и клетках активны разные гены. Значит, что-то, где-то, когда-то подавляет действие одних генов и активирует действие других. И все это осуществляется в строжайшем порядке во времени и конкретной клетке. Отклонения — это болезнь или гибель. А существуют ли доказательства того, что морфологическая и функциональная дифференцировка клеток действительно обусловлена дифференциальным функционированием генов или их дифференциальной репрессией?

Существуют. И немало. Приведем два из них.

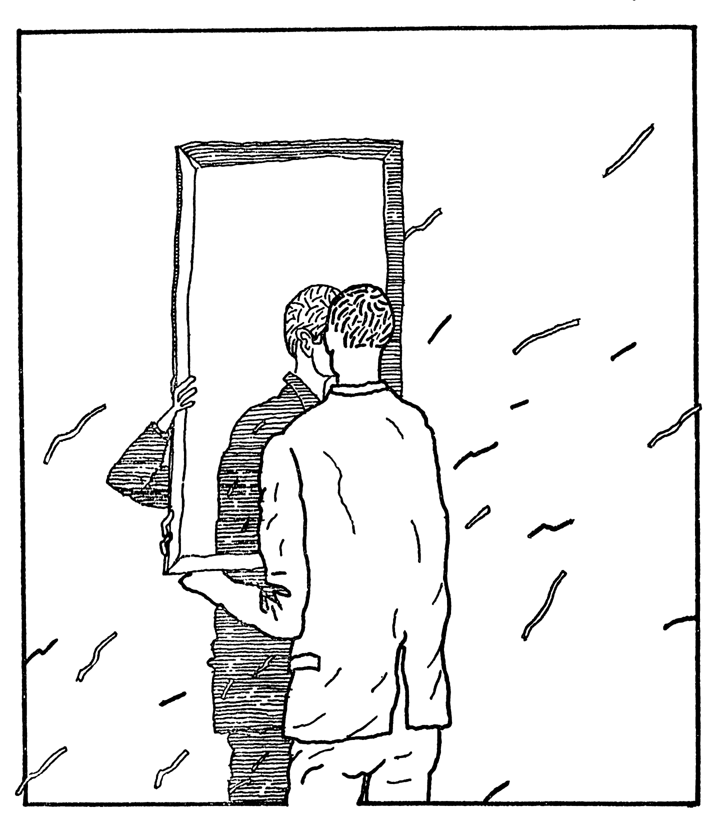
Дифференцировка клеток обусловлена тем, что разные гены включаются в работу в разных комбинациях. А возможно ли возвращение их в исходное состояние из уже дифференцированной клетки, в которой функционируют строго определенные гены?

Да, возможно. Наиболее убедительные эксперименты сделаны на лягушках при пересадке ядер из одних клеток в другие. Из клетки кишечника головастика (ядра в них относительно крупные, так что с ними достаточно легко манипулировать) извлекали микропипеткой ядро и вводили в неоплодотворенную яйцеклетку, собственное ядро которой было предварительно разрушено ультрафиолетовым облучением. В этой комбинации (цитоплазма яйцеклетки и диплоидное ядро из клетки кишечника) начиналось деление, как и после оплодотворения, затем следовало нормальное развитие до стадии головастика и взрослой лягушки.

Это означает следующее. Ядро клетки кишечника было уже специализировано на секрецию пищеварительных ферментов или всасывание. Большая часть генов, следовательно, в таких клетках была уже в нерабочем состоянии (репрессированы). Но вот создались новые условия за счет помещения его в цитоплазму яйцеклетки. Продукты цитоплазмы растормозили неактивные гены (дерепрессировали их), началось последовательное деление клеток и развитие нового организма. Таким об-

разом, в новых условиях ядро специализированной клетки превратилось в ядро неспециализированной клетки. Значит, процесс репрессии генов обратим.

Приведем второй пример, показывающий репрессию даже не одного гена, а целой хромосомы. Напомню читателю, что у мужчин одна *X*-хромосома (другая — *У*) а у женщин — две *X*. Здесь, вероятно, нужно сказать и еще об одной тонкости: природа не совсем поровну распределила наследственную информацию между *X*- и *У* хромосомами. В *У*-хромосоме генов очень мало. Но тогда вполне можно предположить, что должно существовать какое-то компенсаторное уравнивание дозы генов, локализованных в *X*-хромосоме. Так оно и есть. Природа «придумала» такой механизм компенсации. Суть его



в том, что в функционирующих клетках женских особей одна *X*-хромосома находится в неактивном состоянии, в виде так называемого тельца Барра. (Свое название оно получило по фамилии известного ученого, описавшего этот феномен.) Это плотно окрашенная «глыбка» хроматина в интерфазном ядре.

Обнаружение этого феномена — инактивации функций одной из *X*-хромосом в клетках особей женского пола — поставило еще вопрос: а когда это происходит? Специальными экспериментами показано, что начинается инактивация в раннем эмбриональном периоде и затем воспроизводится при каждом делении на протяжении всей жизни. Однако, как это часто случается в науке, ответ на один вопрос выдвинул на повестку дня другой: какая хромосома теряет функцию? Может быть, при каждом делении клетки случайно инактивируется то одна, то другая *X*-хромосома (материнская или отцовская)? Или, наоборот, инактивируется одна и та же (либо отцовская, либо материнская) хромосома из одного клеточного деления в другое, начиная от первой инактивации? Тогда, следовательно, в разных тканях функционирующей будет одна и та же хромосома?

Ответ на эти вопросы дала английская талантливая исследовательница Мэри Лайон, доказав в опытах на мышах, что инактивация происходит в раннем эмбриональном периоде с равной вероятностью материнской или отцовской хромосомы и стойко сохраняется за данной *X*-хромосомой при последующих митотических делениях клетки. Это явление получило название «эффект Лайон», а инактивацию *X*-хромосомы иногда называют «лайонизацией».

Теперь нет никаких сомнений в существовании этого явления и у человека. Долгое время не могли объяснить, почему у женщин хотя и редко, но бывают сцепленные с *X*-хромосомой рецессивные болезни. Ведь анализ родословных таких женщин показывает, что они унаследовали только по одной *X*-хромосоме с мутантным геном. Обычно такие заболевания (например, гемофилия, миопатия Дюшена) — «привилегия» мужчин, поскольку у них одна *X*-хромосома.

А дело объясняется просто. Если женщина получила от матери *X*-хромосому с нормальным геном, отвечающим за выработку фермента глюкозо-6-фосфатде-

гидрогеназы (углеводный обмен), а от отца Х-хромосому с мутантным геном (он не может функционировать), то в ее организме будут два типа клеток. В одних осуществляется нормальная функция по данному ферменту. Значит, в такой клетке инактивирована хромосома с мутантным геном, то есть та, которая получена от отца. В других клетках фермент не вырабатывается. Это те клетки, в которых инактивирована материнская *X*-хромосома. Теперь представим себе (а именно так и происходит в организме), что во время инактивации *X*-хромосомы на ранней стадии развития случайно оказалось значительно больше клеток, в которых инактивирована материнская хромосома. С таким соотношением организм и будет развиваться.

А приводит это к тому, что у женщин будет недостаточность фермента, осуществляющего один из этапов углеводного обмена. Сначала обнаружили, что болезнь проявляется в виде тяжелого гемолитического шока из-за растворения эритроцитов после приема примахина (противомалярийное лекарство), сульфаниламидов (противовоспалительные). В последнее время выяснилось, что ряд профессиональных вредностей (например, окислители) также вызывают гемолиз эритроцитов у лиц с недостаточностью глюкозы-6-фосфатдегидрогеназы.

Таким образом была выяснена природа появления у женщин наследственных заболеваний, которые считаются только «мужскими». Эту закономерность надо знать врачу для диагностики болезней.

Дифференциация клеток на ранних стадиях эмбрионального развития, несомненно, обусловлена инактивацией определенных генов в определенных клетках. Это ни у кого не вызывает сомнений. Но это ведь следствие. А вот в чем причина инактивации генетического материала? Эмбриогенетические исследования на млекопитающих позволили обнаружить очень интересное явление — своего рода независимый импринтинг (запечатление) материнских и отцовских наборов хромосом. Механизм его еще не известен, но предполагают, что именно этот процесс участвует в координации команд обоих наборов хромосом. Возможно, что именно импринтинг и может быть причиной потери генами соматических клеток способности управлять развитием.

А теперь несколько слов об ином подходе к предмету обсуждения в данной главе — анализу генов в организме, их взаимодействию в развитии человека. Приходилось ли вам наблюдать в большом городе за детскими колясками? Думаю, что вы наверняка обратили внимание на особенно широкие из них, попросту «удвоенные». В ней уютно расположились сразу двое ребятишек. Это — близнецы. Две девочки или два мальчика так похожи друг на друга, что прохожие невольно останавливаются и улыбаются. Сходство усиливается еще от одинаковых костюмчиков. Но в двойных колясках бывают и непохожие друг на друга близнецы, в том числе и разного пола. Как же понимать такое явление и при чем здесь генетика, о которой мы ведем речь?

Попытаемся ответить на эти непростые вопросы. Начнем со статистики, о которой говорят, и вполне справедливо, что она «знает все». Около одного процента всех беременностей — многоплодные беременности, что на «языке» практики ни много ни мало обозначает: женщина может родить двух, трех, четырех и... даже семерых детей. Каков же механизм развития близнецов и почему одни из них идентичны друг другу, а другие похожи не более чем просто братья и сестры?

Обычно в норме у женщины созревает одна яйцеклетка, но по неизвестным еще науке причинам одновременно могут созреть две и более яйцеклеток. Если яйцеклетки будут оплодотворены, то из них разовьются зародыши и родится столько детей, сколько оплодотворенных яйцеклеток. По всем правилам генетики это будут дети, отличающиеся друг от друга как братья и сестры, в том числе по полу. Таких близнецов называют дизиготными (тризиготными и т. д.), неидентичными или, как говорят в народе, двойняшками (тройняшками и т. д.).

Однако возможен и другой механизм зарождения близнецов. После того, как оплодотворенная яйцеклетка разделится один раз, две ее дочерние клетки начинают делиться независимо друг от друга и превращаются в два зародыша. Таких близнецов называют многозиготными, поскольку они возникли из одной зиготы. Нетрудно догадаться, что у них будут одинаковые наборы генов (генотипы). Именно это и обусловливает их идентичность.

Подобное событие — развитие нескольких зародышей из одной зиготы — может произойти, когда зигота разделилась два или три раза, и тогда четыре или восемь клеток, соответственно, начнут самостоятельную жизнь как будущие организмы. Они будут также монозиготными. Часть зародышей может погибнуть, или некоторые клетки не разделятся, и потому на свет появятся меньше четырех (трое) и меньше восьми близнецов. Роды более чем тремя близнецами встречаются редко. Но такие случаи описаны. Так, в 1983 году в «Комсомольской правде» появилось сообщение о том, что в Ливерпуле у женщины в возрасте 31 года родилось сразу шесть девочек, каждая из них весила около килограмма, и, как заявил врач больницы, «есть основания полагать, что все родившиеся близнецы полностью идентичны — первый в мире случай рождения шестерых неотличимых друг от друга детей».

Поскольку идентичные близнецы происходят из одной зиготы, то все они имеют одинаковый набор генов. Это копии, или клоны одного и того же генотипа. Феномен моно- и разнозиготной близнецовости привлекал и продолжает привлекать внимание ученых. И хотя и поныне он во многом остается загадкой, можно сказать, что в определенной степени он наследуется. Так, если проследить в родословных рождение двоен и троен, то можно видеть, «накопление» их в нескольких поколениях по одной или обеим родительским линиям.

Удивила своих односельчан 37-летняя крестьянка Муселиме Аденгоисак, живущая в одной из провинций Эфиопии. В 1989 году она в третий раз родила четверню. На этот раз — двух мальчиков и двух девочек. В первые роды она дала жизнь четверым мальчикам; вторые роды завершились появлением на свет четырех девочек. Из публикаций неясно, какие это близнецы. Можно предполагать, что в первых и вторых родах происхождение близнецов было монозиготным, а в третьих не исключено, что у женщины созрели одновременно две яйцеклетки, как при дизиготной беременности. Но после одного деления в каждой оплодотворенной яйцеклетке начались независимые деления двух клеток, то есть возникли два «набора» монозиготных зародышей (два монозиготных мальчика и две монозиготные девочки). Конечно, это наиболее вероятные события, но

объяснение не может исключить и монозиготных беременностей во всех случаях.

Интересное наблюдение описано в Нигерии. Небольшой городок Игбо-Ора (около 50 тысяч населения) называют «фабрикой близнецов», и думаю, что вполне по праву. Так, в 1985 году здесь родилось 58 двоен и одна тройня (всего там, очевидно, было около 1500 родов).

Этот феномен, да еще в таких масштабах, никто из ученых по-настоящему не анализировал. Так что почему число многоплодных беременностей в этом городе в четыре раза выше обычного, все еще остается загадкой.

Согласно преданию основатели города были родителями близнецов. Этот факт поддерживает генетическую гипотезу. Наследственная предрасположенность передавалась из поколения в поколение. До сих пор родители близнецов пользуются здесь особым уважением, и в их честь проводится ежегодный фестиваль. Правда, высказывалось и иное объяснение — будто высокая рождаемость близнецов связана с особенностями питания местных жителей, хотя конкретно этого никто не анализировал. Что ж, может, и в предположении о питании также есть доля истины, ведь загадок в биологии человека очень много.

Изучение близнецов сыграло большую роль и в развитии генетики человека, например, для понимания вклада и наследственности, и среды в развитие признаков. Хотя о принципиальных различиях близнецовых пар («сходных» и «несходных») было известно давно, но лишь в XIX веке была сделана попытка использовать изучение близнецов для оценки вклада и «природы», и «воспитания» в развитие индивида, главным образом его умственных способностей.

До последнего времени создание близнецового метода приписывали английскому биологу Ф. Гальтону. Однако совсем недавно (в 1986 г.) крупнейшие авторитеты в генетике человека Ф. Фогель (из ФРГ) и А. Мотульски (из США) в своей монографии написали: «Усомнимся, однако, в том, что Гальтон понимал суть этой проблемы. Весьма вероятно, что он не знал о существовании двух типов близнецов — монозиготных и дизиготных. О различии близнецов незадолго до этого (в 1874 г.) сообщил антропологическому обществу Дарест. Более вероятно, что у Гальтона не было ясной

концепции близнецового метода и что правильную идею он сформулировал интуитивно».

Близнецовый метод окончательно был сформулирован и начал широко применяться лишь в середине 20-х годов нашего столетия, когда был разработан (а в последующем усовершенствован) метод диагностики зиготности близнецов. Его суть в сравнении развития признаков (или болезней) у моно- и дизиготных близнецов.

В самом деле, поскольку идентичные близнецы развиваются из одной зиготы, то они представляют уникальный «предмет наблюдения» ученых. Ведь близнецы одного пола буквально во всем повторяют друг друга (группы крови, дерматоглифика, внешние признаки и т. д. у них идентичны). Правда, некоторые внешние признаки являются зеркальными. Последнее обстоятельство объяснить нетрудно: разделение дробящейся зиготы на две и более части, продолжающих затем самостоятельное развитие, произошло в то время, когда уже начала выражаться асимметрия. Вот почему завитки на макушке одного из близнецов закручиваются в одну сторону, а у другого — в противоположную. Или со временем обнаружатся зеркально расположенные врожденные родимые пятна.

Но если природа предоставляет науке столь идеальные объекты наблюдений, то не проследить, как именно воздействуют среда, воспитание, материальное и социальное положение на реализацию генотипа, не воспользоваться этой возможностью, как говорится, просто грех.

Все признаки, определяющиеся генами, у таких близнецов одинаковы — пол, группа крови, цвет глаз, даже белки. Вот почему они друг для друга — идеальные доноры. Пересаженная кожа, например, у них прекрасно приживается, никогда не отторгаясь. Тем интереснее наблюдать, как и чем различаются идентичные братья и сестры, попавшие в разные условия, как в подобных случаях наследственность и среда взаимодействуют в совершенно одинаковом генотипе. Именно этим впервые и воспользовались генетики.

История генетики человека знает любопытно организованное мероприятие, проведенное в 30-х годах нашего столетия в США. Здесь устроители чикагской вы-

ставки предоставили близнецам, в первую очередь идентичным, бесплатные билеты. Среди приехавших оказались люди, не знавшие в лицо своих братьев и сестер, так как были в детстве разлучены. Тем любопытнее было наблюдать, как повлияли на совершенно одинаковый генотип близнецов разные жизненные коллизии и условия.

В наши дни подобные встречи проводятся ежегодно с 1985 года в Германской Демократической Республике. Они организуются клубом близнецов в маленьком городке Вердау. Со всех концов ГДР собираются на праздник идентичные близнецы, тройни и даже квартеты. Наверное, прохожим кажется, что у них двоится и троится в глазах от очень уж сходных людей.

Близнецовый метод — это не что иное, как исследование генетических закономерностей на близнецах, дающее возможность сравнивать между собой идентичных (монозиготных) и неидентичных (дизиготных), то есть развившихся из разных одновременно созревших и оплодотворенных яйцеклеток. Такое исследование породило новые термины: «конкордантность» и «дискордантность». Если изучаемый признак наблюдался у обоих близнецов, то эта пара называлась конкордантной по данному признаку, а если он обнаруживался только у одного близнеца из пары — она именовалась дискордантной.

Изучение конкордантности у близнецов дает возможность оценить степень генетического вклада в конкретное заболевание или определить устойчивость его к действию повреждающих или болезнетворных факторов.

В близнецовом методе существенным фактором является прежде всего диагностика зиготности близнецов. Исследователь должен определить: из одной или двух яйцеклеток развилась близнецовая пара. Для этих целей первоначально (еще в 20-х годах) был предложен метод оценки сходства по многим признакам: сравнивались цвет кожи и волос, строение тела, форма многих внешних органов. Но этого оказалось недостаточно, и тогда стали применяться более точные методы диагностики: изучение групп крови, белков сыворотки крови и др. А диагноз зиготности основывался на степени их различия. Дело в том, что сходство дизиготных близнецов может быть обусловлено случайным совпаде-

нием их генетической конституции. В наши дни такая диагностика зиготности стала возможной с помощью методов генной инженерии. Это так называемая генетическая дактилоскопия.

Близнецовый метод — тонкий инструмент в руках исследователя. Особенно внимательно надо относиться к выводам, построенным на всякого рода казуистических случаях, поскольку тенденция к выборочному описанию «интересных» находок всегда приводила к поверхностным или недостоверным выводам. Например, сообщали о смерти близнецов в один и тот же час, живших за тысячи километров друг от друга. Но утверждение о жесткой генетической связи (детерминации) этого явления так же «справедливо», как справедливо «доказательство» одной женщины (врача по специальности) о наследовании дня рождения в их семье по женской линии, основанном на том факте, что ее мать, она и дочь родились в одно и то же число того же месяца. Между тем и в том, и в другом случаях речь идет о простом совпадении событий.

Близнецовым методом установлены важные закономерности. Показано, например, что развитие любого признака человеческого организма определяется соответствующим набором генов или генетической конституцией. В то же время действие генов проявляется в конкретных условиях среды, от которых также, следовательно, зависит формирование признака. Однако вопросы точной количественной оценки изменчивости организма за счет наследственности и среды все еще не решены. Над ними работают генетики сегодня, ими они будут заниматься завтра.

Да и не только генетики. Психологи, педагоги, физиологи давно взяли на вооружение близнецовый метод для анализа формирования способностей, особенностей психики, черт характера, физиологических реакций. Иногда для этого сравнивают признаки у моно- и дизиготных близнецов, как об этом говорилось выше, иногда наблюдают степень различий у двух монозиготных близнецов, как выросших вместе, так и разлученных в раннем возрасте. Методических возможностей много, было бы желание работать и были бы гипотезы для проверки.

В заключение главы хотелось бы вернуться снова к

современным исследованиям молекулярных и генетических основ эмбрионального развития. Поскольку у высших организмов, в том числе и у человека, геном состоит из 50—100 тысяч генов, то маловероятно, чтобы каждый из них регулировался независимо.

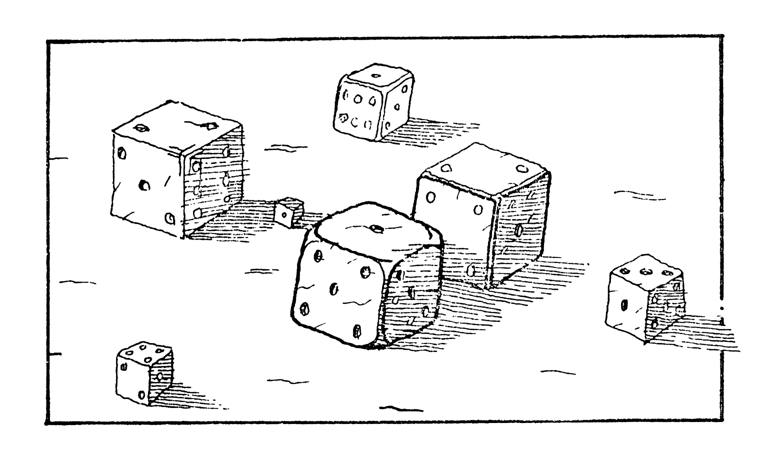
Разве можно себе представить армию какой-либо страны без строгой структуры и весьма динамичного соподчинения. Армия выполняет свои функции благодаря точным командам через подразделения. Так, полк приходит в движение по команде командира полка. Эта команда дается не каждому солдату отдельно, а полку в целом. Маневры в пределах полка могут быть только по командам командиров батальонов. Ну а в живом-то организме тем более должна быть соподчиненность. Сложная система должна быть простой в управлении.

Предполагается, что гены регулируются в процессе эмбрионального развития группами, для каждой из которых есть ген-регулятор. За последние 10 лет удалось идентифицировать некоторые гены, принимающие участие в управлении процессами развития. Наиболее впечатляющие доказательства получены на дрозофиле.

Американский ученый В. Геринг с коллегами, применив новые методы молекулярной биологии к анализу развития дрозофилы, обнаружил, что многие гены, контролирующие пространственную организацию развития эмбриона, содержат один и тот же сегмент ДНК. Он был назван гомеобоксом и представляет собой короткую последовательность ДНК — короткий ее участок.

Те гены, в состав которых входит гомеобокс, обладают способностью регулировать активность других генов. Последовательность аминокислот (полипептид), образованная при трансляции гомеобокса, связывается с двойной спиралью ДНК, благодаря чему соответствующие гены «включаются» или «выключаются». Гомеобокс выявлен у многих организмов, в том числе у человека. Значит, он играет в их развитии заметную роль. Не тот ли это ключ, что позволит проникнуть в самые сокровенные тайны высших организмов?

Пока очевидно одно: генетика развития переживает «молекулярную» эру. А наличие гомеобокса у самых разных видов и организмов позволяет предполагать, что в процессе эволюции природой созданы универсальные механизмы развития. Спешите их открывать!



Глава 7
СЧАСТЛИВЫЕ И НЕСЧАСТЛИВЫЕ СЕМЬИ

Начало романа Льва Толстого «Анна Каренина» запоминается многим необычайным умозаключением: «Все счастливые семьи похожи друг на друга, каждая несчастливая семья несчастлива по-своему». Великий писатель, конечно, имел в виду атмосферу семьи, другими словами — социальную сторону семьи. Ну а если взглянуть на несколько поколений с генетической точки зрения, то можно видеть, что каждая семья по-своему одновременно и счастлива, и несчастлива.

Когда к врачу-генетику с вопросом о возможности рождения у них здорового младенца обращается супружеская пара, у которой уже есть больной ребенок, приходится подробно анализировать родословную этой семьи по линиям жены и мужа. Должен сказать, что психологически это всегда очень трудное собеседование, потому что многие из консультируемых почему-то стыдятся семейной природы болезни и скрывают ее даже от врача, к которому обращаются за помощью. Подобный вывод верен не только относительно наследственных болезней, но, например, и психических. Между тем утаивать наличие врожденного или приобретенного заболевания (скажем, кожного или психического) от специалиста по меньшей мере не логично. Ну почему, в самом деле, человек стесняется сказать врачу, что его

брат страдает врожденным пороком развития, и тот же человек не скрывает от друзей, что у него самого ишемическая болезнь сердца, возникающая в основном вследствие нарушения здорового образа жизни на почве курения или злоупотребления алкоголем и пищей?

В зависимости от взаимоотношений супругов неполнота информации о болезнях в семье или ее необъективность может замыкаться на их собственных родословных. Поэтому врач-генетик должен обладать чувством большого такта, пониманием психологии опрашиваемых, умением направлять беседу в нужное русло, чтобы выявить объективную ситуацию в семье. А стандартных ситуаций при врачебном семейном анамнезе практически не бывает. И вот почему.

Родословная каждого человека «наполнена» своими генами, которые вступают в комбинацию с генами другой родословной при зарождении новой жизни. И конечно, в этом случае возникают комбинации и рецессивного, и доминантного наследования, и «пропущенных» поколений, и многое другое. Но не только генетическая трудность определяет неправомерность постановки вопроса о том, кто именно из родителей виноват в наследственной болезни ребенка. Даже если эта болезнь доминантная и четко прослеживается ее наследование по отцовской или материнской линии, не спешите, дорогой читатель, винить в том родословную кого-то из них. «Виновата» здесь только природа, а значит, мы должны помогать страждущим.

Вывод этот верен и в случае рецессивной наследственной болезни, возникающей обязательно при унаследовании патологического гена как от отца, так и от матери. Если даже заболевание прослеживается в родословной только одного из супругов и его нет в родословной другого, то это не значит, что последний «не виноват». Оба родителя передали болезненный ген ребенку, но ни тот, ни другой не могут нести за это ответственность, ибо так распорядился его величество Случай при комбинировании наследственных задатков.

Разумеется, примеров здесь можно привести бесчисленное множество. Взять хотя бы ту же резус-несовместимость в семьях. Сегодня хорошо известно: у 15 процентов людей европейского происхождения отсутствует в эритроцитах белок, называемый резус-фактором (так

его назвали потому, что впервые он был обнаружен у обезьян — макак-резусов). Признак этот (наличие его или отсутствие) наследуется по законам Менделя.

А теперь представьте себе такую весьма распространенную ситуацию, которую схематически можно обрисовать следующим образом. Резус-отрицательная женщина (резус-фактор отсутствует) выходит замуж за резус-положительного мужчину, значит, у них может быть зачат резус-положительный ребенок. При этом эритроциты плода в небольшом количестве попадают в кровь матери, но поскольку они несут резус-фактор, а у матери он отсутствует, то организм матери начинает вырабатывать антитела против эритроцитов плода. Эти антитела разрушают эритроциты ребенка, и у него развивается гемолитическая болезнь, выраженная уже при рождении. Кто же тут главный виновник случившегося? Мать, у которой нет резус-фактора, отец, у которого этот фактор есть, или сам ребенок, воздействующий на материнский организм?

Да никто. И если беременная женщина своевременно обратилась в женскую консультацию, где у нее обнаружили антитела к резус-фактору, то благополучный исход беременности полностью гарантирован, потому что врачи позаботятся о том, чтобы антитела, циркулирующие в крови матери и повреждающие эритроциты плода, были бы обезврежены другими антителами. Вот почему если раньше один из 250 новорожденных страдал гемолитической болезнью, то теперь эти случаи чрезвычайно редки и их вообще можно полностью исключить.

Вот так понимание генетической причины заболевания и успехи иммунологии сняли роковой вопрос «кто виноват?», долгое время стоявший перед многими семьями. К сожалению, несмотря на научное решение загадки гемолитической болезни и разработки методов ее предупреждения, в нашей стране все еще рождаются такие дети. Но в том, как вы сами понимаете, повинны не гены, а акушеры и работники здравоохранения, их некомпетентность, а порой элементарная халатность.

Итак, виновником наследственного неблагополучия, как и любого другого признака, является ген или вариация генов, большинство из которых мы попросту не

замечаем, поскольку они ничем плохим себя не проявляют. Столь ли, например, важно для человека, какая у него группа крови или какой цвет волос и кожи, рисунок пальцевых узоров? Действительно, особенности эти мы, как правило, просто игнорируем. Но существуют мутации генов, вызывающие значительные отклонения от нормы и даже болезненные проявления. Например, полное отсутствие пигмента в волосах и коже ведет к альбинизму. Люди-альбиносы не переносят солнечного света. Вот почему племя альбиносов в джунглях Африки может вести только ночной образ жизни. Недаром их называют «дети Луны».

В настоящее время известно более трех тысяч патологических вариаций генов, способных вызывать болезни разных систем и органов (кожи, костей, мышц, крови и т. д.). Наличие в семье наследственного больного определяется сугубо генетическими закономерностями: возникла ли мутация гена в клетках родителей, была ли она у дедушек и бабушек. Передачу заметных наследственных признаков или болезней иногда можно проследить на протяжении не двух-трех, а десяти и более поколений.

Педантизм англичан общеизвестен. И хотя кое-кого эта национальная черта жителей туманного Альбиона раздражает, медицинским генетикам она сослужила добрую службу, так как, воспользовавшись знаменитыми родословными английских семей, им удалось проследить многие наследственные аномалии вплоть до их истоков. Да и непосредственных наблюдений за состоянием здоровья отдельных аристократических кланов сохранилось довольно много. Ведь врач в них «вел» своего пациента практически через всю жизнь, вольно или невольно сопоставляя проявление его недугов с течением тех же болезней у ближайших родственников.

И все же представить достаточно достоверно, насколько глубоко уходил своими «корнями» в родословную отдельных семей патологический ген, было нелегко. Помог делу случай, когда в Шрюберийском соборе открыли гробницу рыцаря Джона Тальбота, много веков назад погибшего на поле битвы, отстаивая интересы Англии. Но гораздо больше, нежели увечья, нанесенные отважному рыцарю неприятельским мечом, заинтересовали медиков «пометины» иного рода. Оста-

вила их на кисти Тальботов наследственная особенность: сращение первой и второй фаланг пальцев (симфалангия). Этот признак, унаследованный от прародителя, пронесли сквозь века все 14 поколений его потомков. Один из них с таким дефектом присутствовал на реставрации гробницы. Наследование сращенных пальцев прослеживалось во всех поколениях как типичный доминантный признак.

Узкая, выступающая вперед нижняя челюсть и отвисающая нижняя губа в роду Габсбургов прослежена на их портретах с XIV по XIX век. Картинная галерея королевского дворца в Вене свидетельствует о том достаточно убедительно.

Болезни в семьях распространяются по-разному. Например, английская королева Виктория была гетерозиготой по гену гемофилии. У нее родились сын-гемофилик и две гетерозиготные дочери, передавшие ген гемофилии в царствующие семьи России и Испании. Некоторые их внуки и правнуки, в том числе последний русский царевич Алексей, которого лечил Григорий Распутин, страдали гемофилией. Британская же линия наследования потеряла этот болезнетворный ген. Об этом можно судить на основании того, что сын королевы Виктории Эдуард VII был здоровым.

Ген гемофилии расположен в *X*-хромосоме, признак этот рецессивный, поэтому болезнь проявляется у мальчиков. Напомним, что у них одна *X*-хромосома, а не две, как у девочек.

Разумеется, не только медицинские наблюдения позволяют выявить наследственные проявления тех или иных признаков в отдельных семьях. В странах, где брачный обряд всегда регистрировался церковью, записи священников также оказали медикам добрую услугу. На пожелтевших от времени страницах старых церковных книг словно оживали поколения, выстраиваясь «на поверку», «рассказывая» исследователям о многих сокровенных тайнах рода, в том числе и о наследственных недугах, служивших нередко причиной смерти. Именно по церковноприходским книгам и современным записям загсов сотрудникам нашего института удалось восстановить родословные для многих архангельских деревень.

Американские генетики вместе с церковными работ-

никами так же реконструировали большую генеалогию потомков первых мормонов, живущих в штате Юта.

Отвлечемся от технической стороны составления огромной родословной. Во-первых, ее без хороших компьютеров не составить; во-вторых, нужны были многочисленные энтузиасты (иногда оплачиваемые специалисты), заполняющие первичные листы на семейную группу. Я лично не только познакомился в Солт-Лейк-Сити с этим банком данных, но и встретился с религиозным человеком, который входил в группу сотрудников, собирающих родословные. Мне даже было трудно по-русски перевести его должность, когда он ответил на мой вопрос, кем он работает, — «генеалогист». А как по-русски? Наверное — родословник?

Эта популяция мормонов — очень хороший «объект» для генетических исследований. В самом деле, в ее основе около 20 тысяч основателей, а число учтенных в настоящее время потомков около 800 тысяч. В генеалогическую базу данных внесены 170 тысяч семей.

Мормоны всегда стремились к большой семье, и даже в прошлом веке в семье было более 8 детей на одну супружескую пару. До 1890 года среди них широко была распространены полигамия, которая при наличии нескольких жен позволяла оставлять десятки детей. Такое большое семейство, точнее, семейства (по-английски — sibships), составило на протяжении 6—7 поколений (от начала религии мормонов) разветвленную цепь 2—2,5 тысячи потомков, живущих в настоящее время. Исходно первые мормоны не были родственниками, и поэтому кровное родство в браках (коэффициент инбридинга) у них весьма отдаленное, в отличие от других религиозных изолятов в США (гуттериты, амиши, меннониты).

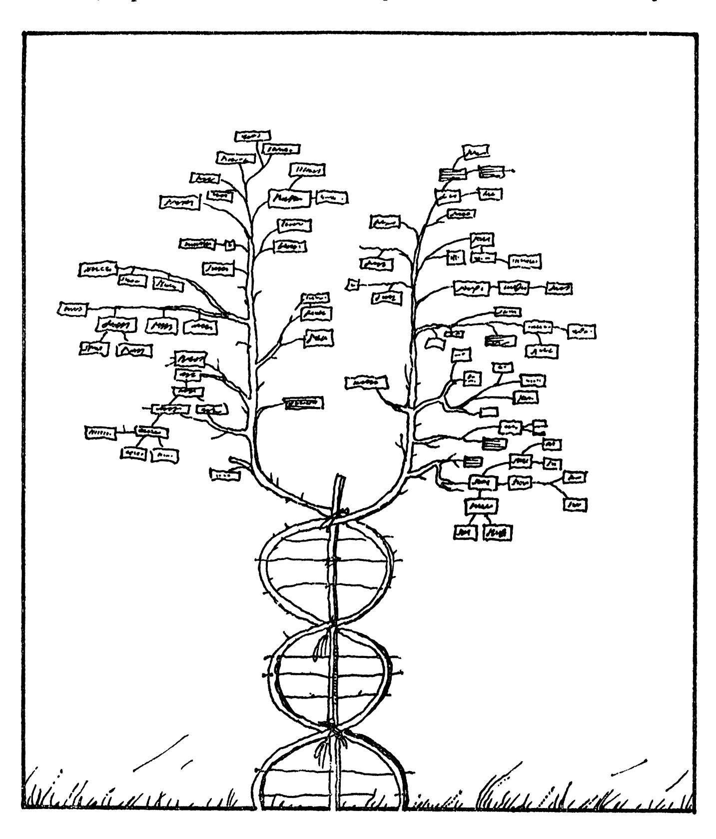
Зачем же взялись ученые за столь кропотливую работу? Чтобы «расставить» каждого потомка по своим местам в длинной цепочке семейного клана. Но ведь люди эти уже давным-давно мертвы. Что же может дать врачу знание их болезней, причин смерти? Оказывается, очень многое. И прежде всего возможность сохранить здоровье ныне живущих и обеспечить счастье будущих поколений.

Только такое тщательное изучение проявления гена

(или генов) на протяжении многих поколений способно открыть специалисту, где и когда в длинной цепочке потомков, передающих родовую эстафету, впервые проявил себя измененный (мутантный) ген, послуживший первопричиной наследственного заболевания; у кого из родственников сейчас он может быть, а у кого — нет.

Разумеется, мутация гена способна приводить не только к болезням, но и к безобидному изменению нормального признака, увеличивая тем самым лишь изменчивость человечества в целом, не вызывая при этом никаких патологических отклонений. Ведь характер наследования нормальных и патологических генов один и тот же.

Итак, представим себе такую довольно тягостную си-



туацию: в каком-то семействе из поколения в поколение передается печальная эстафета наследственного заболевания. И родители, и все близкие страдают. Видеть муки собственного ребенка — самое тяжелое испытание на свете. Семья отказывает себе в элементарных радостях, даже, например, в общении. К ним редко приходят друзья, зная, как они заняты. Да и сами они никого не навещают — их мысли всегда о больном. Доведись врачу встретиться с такой семейной патологией лет сорок назад — и он мог бы лишь посочувствовать обреченности ее членов. К ним, собственно, так и относились окружающие.

Однако с развитием медицины и генетики характер практической помощи больным, страдающим наследственными недугами, а значит, и их семьям, стал меняться. И тезис: «Здесь я бессилен» — сменился иным: «Каждая семья имеет право на счастье и должна быть счастливой». Другими словами, к семействам, пораженным наследственными заболеваниями, проявляющимися во многих поколениях, впервые за всю историю медицины стали относиться как к обычным семьям, в которых просто есть больные люди. И это, безусловно, справедливо. А чтобы предупредить рождение больного ребенка, надо знать всю родословную.

Гены передаются в полном соответствии со статистическими закономерностями, поэтому в семьях или малых группах населения имеется большая вероятность случайного распределения гена. Это явление носит название дрейфа гена, или генетико-автоматических процессов, открытых советскими учеными Н. П. Дубининым и Д. Д. Ромашовым еще в начале 30-х годов.

Последствия дрейфа генов можно наблюдать и сейчас. Например, в экспедиции на Памире мы обнаружили, что среди жителей горных районов резус-отрицательная группа крови составляет в целом 3—5 процентов, но встречаются кишлаки, где их число превышает 15 процентов. Второй пример. Среди русских людей, уехавших в Бразилию и живущих там до сих пор маленькой общиной, обнаружено отличие от коренной русской группы, выходцами из которой они являются, по типу складывания рук (признак этот генетически детерминирован). Это может показаться странным, но проверяется данный факт легко. Достаточно попросить

человека сложить руки на груди. Не задумываясь, он это сделает так, что сверху всякий раз окажется одна и та же рука. Другое расположение рук будет для него неудобным. Проверьте это на себе.

Особый интерес для науки и практического здравоохранения представляют закономерности дрейфа патологических генов, в результате чего возникает высокая частота наследственных болезней в определенной группе населения (или популяции).

В человеческих популяциях к дрейфу генов близко стоит так называемый эффект родоначальника. В эволюционной биологии под этим названием понимают образование новой популяции несколькими исходными основателями (в крайних случаях — одной оплодотворенной самкой), которые несут только маленькую часть общей генетической изменчивости родительской популяции. В результате этого новая популяция становится генетически отличной от родительской. Многие исследования по наследственным болезням документально подтверждают наличие эффекта родоначальника в человеческих популяциях и такое распространение патологических мутаций, которое не могло быть в эволюции других видов животных.

В этом отношении особенно интересны описания населения ЮАР, белое население, которой высадилось с корабля на африканскую землю в 1652 году. Согласно документам церковных регистров ранние эмигранты имели большие семьи (10 и более детей). Гены некоторых (из тех первых) переселенцев «живут» сейчас в десятках тысяч потомков. Около миллиона белых жителей ЮАР имеют фамилии 20 первых переселенцев. Среди этого населения хорошо прослежена судьба четырех наследственных болезней. Например, порфирия, дающая смертельный исход на лекарства — барбитураты, — прослежена до одной супружеской пары (муж прибыл в ЮАР из Голландии в 1685 году, а жена — в 1688-м). Сейчас в ЮАР 30 тысяч носителей гена порфирии потомков этой супружеской пары. Среди цветного населения этой республики распространен ген, нарушающий развитие костей и зубов (остеодентальная дисплазия). У лиц с этим заболеванием к 20 годам выпадают все зубы. Эмигрант из Китая имел 7 жен, и через 4 поколения у

него было 356 прямых потомков, 70 из которых унаследовали эту болезнь.

Подобного рода примеры эффекта родоначальника известны во многих странах (Австралия, Финляндия, США). Например, в Соединенных Штатах Америки, в штате Пенсильвания, в одном из поселений амишей (всего в нем около 8 тысяч человек) все жители являются потомками трех супружеских пар, прибывших в Америку в 1770 году. Среди них обнаружено 82 больных карликовостью с полидактилией (шестью пальцами). Болезнь эта наследуется по рецессивному типу. Каждый седьмой человек в этом поселении несет ген этой болезни. И все они — потомки одной супружеской пары первых переселенцев. В группах амишей из других районов США такой аномалии не обнаружено, да и во всем мире описано всего лишь 50 больных.

С дрейфом генов и эффектом родоначальника мы сталкивались не раз и при медико-генетическом изучении населения Советского Союза (Узбекистан, Азербайджан, Таджикистан). Например, в 25 километрах от Баку расположен поселок Коби, в котором проживает около 6 тысяч жителей, более 150 из которых страдают синдромом Элерса-Данло, для которого характерны повышенная растяжимость кожи и переразгибание суставов, обусловленные наследственной «слабостью» соединительной ткани. Заболевание не тяжелое и поэтому не затрудняет вступления страдающих им в брак. Полное семейное изучение всего населения поселка показало, что все больные являются потомками одного мужчины в седьмом поколении.

В отдельных случаях эффект родоначальника может оказаться необычайно большим на протяжении нескольких поколений. Например, еще в 1826 году была описана семья персидского шаха, имевшего 66 сыновей и 53 замужних дочери, 271 внука и внучку. К 80-летию этого шаха в его семье насчитывалось уже 860 прямых потомков (детей, внуков, правнуков, праправнуков). Представьте себе, как распространились мутации, которые он наверняка имел.

Какие бы наследственные признаки мы ни прослеживали, для всех их справедливы законы Менделя. Они сильнее гадания на кофейной гуще и предсказаний астрологов, с которыми консультируются некоторые

супружеские пары перед зачатием, потому что природа путем эволюции отработала самые надежные механизмы сохранения своего разнообразия, в том числе и разнообразия человека.

Общеизвестно, сколь многообразны свадебные обычаи, включающие в себя выбор невесты и жениха. У разных народов эти обычаи свои, обусловленные традициями и образом жизни. Естественно, что они меняются в процессе развития цивилизации. Но в данном случае нас интересует не социальный взгляд на систему брачных отношений и обрядов: надо ли платить калым жениху, должен ли пройти испытание жених, как украсть невесту и т. п. Нас интересует генетическая сторона брачных отношений. Чем ближе по родству вступающие в брак, тем больше у них сходных генов. А это приводит к тому, что два одинаковых гена от обоих родителей будут унаследованы ребенком с большей вероятностью, чем при их дальнем родстве или отсутствии такового. Браки между кровными родственниками называют кровно-родственными. В генетике животных и растений кровно-родственные скрещивания называют инбридингом, а скрещивание неродственных особей — аутбридингом.

Хотя среди населения Земли в основном распространены неродственные браки, все же встречаются и кровно-родственные. Разумеется, в одних группах населения их больше, в других — меньше.

Кровно-родственные браки могут быть запретными (инцестные). Это браки между родственниками первой степени родства (отец — дочь, брат — сестра). Система таких браков поддерживалась в древние времена у фараонов Египта (знаменитые Клеопатра и Тутанхамон — потомки инцестных браков) и в других восточных странах. Теперь это крайне редкие случаи. Как правило, подобные браки совершаются между умственно отсталыми или психически больными людьми. Кровно-родственные браки являются неизбежными в изолированных популяциях небольшого размера до 500—1000 человек. Причинами изоляции могут быть географическая отдаленность от других поселений, религиозные мотивы и национальность.

Браки между кровными родственниками могут заключаться и в больших городах. Такие браки могут

поощряться по экономическим и религиозным соображениям. Особенно это явление распространено среди восточных народов и евреев. Например, в некоторых районах Узбекистана более 10 процентов родственных браков, половина из которых между двоюродными братьями и сестрами. Высокая частота кровно-родственных браков до недавнего времени была характерна для Японии, однако за последние 50 лет количество их уменьшилось в несколько раз.

Издавна замечено, что у супругов-родственников часто рождаются больные дети. Поэтому-то, вероятно, у народов и сложились отрицательные отношения к кровно-родственным бракам. При этом говорят, как правило, о неполноценности, вырождении потомства. Так в чем же дело? Может быть, здесь нарушаются законы генетики?

Нет, и в этих случаях гены передаются в виде отдельных факторов и также точно реплицируется ДНК. Объяснение вреда кровно-родственных браков следует искать в том, что вероятность встречи редкого патологического гена с подобным ему партнером увеличивается в данной семье в десятки и сотни раз. Чем реже встречается ген, тем легче он даст двойную сходную комбинацию при родственном браке. Например, редкая болезнь Тея-Сакса (у детей на первом году жизни начинает разрушаться защитная оболочка нервных волокон) часто встречается у евреев Америки и Израиля вследствие повышенной частоты кровно-родственных браков на уровне двоюродных и троюродных братьев и сестер.

Врачебные наблюдения и теоретические генетические расчеты показывают, что неблагоприятный эффект кровно-родственных браков более отчетливо проявляется при очень редких рецессивных наследственных болезнях. Так, например, врожденный ихтиоз (заболевание кожи, характеризующееся усиленным ороговением) встречается с частотой один-два больных на миллион населения, а среди потомства браков между двоюродными братьями и сестрами — один на 16 тысяч! Большинство редких болезней встречается среди потомства кровно-родственных браков чаще, чем при неродственных браках. Данная ситуация подчиняется правилу: чем реже рецессивный ген встречается в популяции, тем вероятнее,

что родители больного ребенка являются родственниками. И поверьте, это не простые академические рассуждения. За ними — острая необходимость пропаганды вреда кровно-родственных браков. Вот конкретные доказательства необходимости снижения кровно-родственных браков в больших масштабах.

Два советских генетика, Е. К. Гинтер и А. А. Ревазов, на основе анализа распространенности наследственных болезней и структуры браков в Узбекистане рассчитали, что если бы в республике были исключены браки между двоюродными и троюродными братьями и сестрами, то частота наследственных болезней в республике снизилась бы сразу наполовину.

Конечно, может возникнуть вопрос: а как же обстояло дело с подобными браками раньше? Ведь племя, род — это основные ячейки, в которых они заключались, никогда не были многочисленными, и определенно эволюция человека шла при условии инбридинга. Это было характерно и для всей сельской России, где браки заключались в пределах деревень, расположенных друг от друга не далее, чем в 5—10 километрах. Например, сейчас в сельской местности Тульской области все жители деревень являются родственниками друг другу в пределах 5—7-го поколений.

Изучение динамики степени кровного родства во времени свидетельствует, что в современном обществе наблюдается тенденция к его постоянному снижению, правда, не во всех регионах и у национальностей одинаково. В Архангельской области коэффициент инбридинга понижается медленнее, чем в Кировской области или в Краснодарском крае. Связано это с большими расстояниями между населенными пунктами и неудовлетворительными условиями для передвижения.

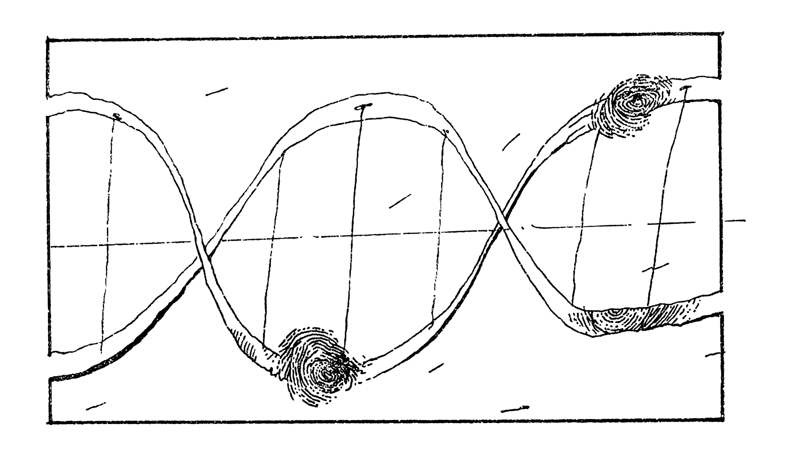
Изменение системы браков во многом зависит как от национальных, так и от религиозных обычаев, а потому насильственно вмешиваться в этот процесс нельзя. Так, например, в городе Гродно браки между русскими, белорусами и поляками заключаются без какой-либо предпочтительности, а еврейское население больше привержено внутринациональным, а часто и родственным бракам. В таких случаях говорят об ассортитивных браках, то есть браках, подобранных по какому-либо

признаку. Среди таких браков в потомстве можно чаще встретить наследование болезни.

Строительство городов, дорог, свобода передвижения между странами, снятие национальных, религиозных, классовых запретов на браки — все это, безусловно, способствует снижению частоты рецессивных наследственных болезней. Однако необходимо как можно скорее приступить к серьезному изучению и последствий аутбридинга, то есть явления, противоположного инбридингу. Ибо человечество как биологический вид в таких масштабах никогда еще не испытывало столь решительного и глобального изменения системы браков. Не будут ли при этом разрушаться какие-то сложившиеся в процессе эволюции адаптивные комплексы генов? Ответ на этот вопрос наука должна получить как можно скорее, ибо речь идет ни много ни мало, как о здоровье человечества.

А закончить эту главу мне хотелось бы вот каким пожеланием и предложением. Нужно, чтобы в каждой семье вели родословную регистрацию, как это делается в некоторых английских семьях на протяжении нескольких столетий и как это можно проследить по сохранившимся церковным книгам в старинных русских селах.

Мой опыт медико-генетического опроса, бесед с молодежью показывает, что, к сожалению, современные люди не всегда знают даже своих двоюродных братьев и сестер и не поддерживают с ними связи. Разумеется, это важно не только с биологической (генетической) точки зрения, но и с социальной. Чем больше люди будут поддерживать и ощущать родственные отношения, тем добрее они станут, тем более социально значимыми себя ощутят. Ведь в родословной каждого человека на протяжении двух-трех поколений окажутся люди, которыми можно гордиться. Так давайте гордиться своей наследственностью и беречь ее! Знайте гены собственной семьи! Мы вступили в эру планирования семьи, и оно окажется тем успешнее, чем больше мы будем знать о генетическом здоровье наших родственников.



Глава 8
ЭТОТ РАЗНЫЙ, РАЗНЫЙ, РАЗНЫЙ МИР

Приходилось ли вам, читатель, хоть однажды задуматься по поводу того, почему, в силу каких причин из всего многообразия телевизионных программ наибольшей притягательностью для большинства обладают те, что знакомят зрителей с массовыми мероприятиями — матчем, митингом, народным гулянием? Если нет, то задайте этот вопрос себе сейчас. И я уверен, что ответ на него будет однозначным: да потому, что именно эти передачи дают нам уникальную возможность одновременно наслаждаться действом, происходящим на стадионе, улице, площади, и следить за реакцией присутствующих на нем. Обратите внимание, какие это все разные люди и внешне, и по реакциям на события, хотя все они видят одно и то же. Или приглядитесь к аудитории большого концертного зала и попытайтесь найти среди пяти тысяч собравшихся хотя бы двух одинаковых людей (речь, разумеется, не идет о близнецах). Ничего у вас из этого не выйдет.

И это замечательно! Потому что именно в многообразии людей и заключена вся, по выражению А. Сент-Экзюпери, «роскошь человеческого общения». Исчезни конкретная индивидуальность каждого человека, и мир стал бы для нас безликим, серым.

Каких только людей среди нас нет! Поэты, абсолют-

но не умеющие читать собственные стихи, и исполнители-актеры, прекрасно и неповторимо декламирующие чужие творения. Каждый из них дополняет друг друга собственным проявлением личности, оказываясь, как правило, еще и созвучным эмоциональному настрою тысяч неизвестных им людей. Этот удивительный импульс творчества способен заставить дрожать струны человеческих душ. Нет, не даром посетители музеев подолгу простаивают у полотен Веласкеса, Гойи, Репина, Сурикова. Все они — и Рафаэль, и Рембрандт, и великое множество других истинных художников — наши современники, ибо их мысли и эмоции созвучны нашим. Но поскольку все люди разные, то одним ближе и понятнее Саврасов, другим — Левитан, третьим — Поленов.

А музыка? Бах, Бетховен, Глинка, Чайковский, Шостакович — как они невыразимо прекрасны в своей разности и несхожести. Получив от природы великий дар — наследственность гения, они не растратили его в мелочах будней, а, пронеся сквозь муки и счастье жизни, реализовали в своих творениях.

— Но то — гении, а как же мы — простые смертные? — скажет читатель. — Если у нас нет генов особой талантливости, то...

— К счастью, — потороплюсь я прервать подобные рассуждения, и «простые смертные» тоже не обделены природой. Разумеется, гений способен вырасти далеко не из каждого, а вот хороший специалист в своем деле — наверняка; если, конечно, человек и сам делает все для того, чтобы наиболее выигрышные качества его наследственных задатков реализовались как можно полнее.

Чтобы понять, что же именно лежит в основе необычайного различия между людьми, мы должны вспомнить о генетически контролируемом процессе белкового синтеза. Разные гены, разные белки, разные клетки и т. д. Но гены, как вы уже знаете, существуют не всегда в одной форме. В них могут возникать мутации, дающие в потомстве перекомбинацию генов (точнее, аллелей). Для уяснения этой ситуации представим себе детскую игру «Мозаика». Разные ее варианты определяются количеством граней на фишках, разнообразием их цвета, и, наконец, количеством фишек. Чем больше

исходных вариаций фишек, тем сложнее, затейливее рисунок можно создать в пределах одной и той же площади.

Нечто аналогичное наблюдается и в живых организмах, в которых из поколения в поколение происходит комбинация генов. Однако площадь «рисунка» здесь задана эволюцией. Это 50—100 тысяч генов, да и контуры его определены. Это человек! Так что, если с помощью мозаики можно строить розетки, полигранники, цветы, домики и т. д., то в живой природе подобное немыслимо. Потому что наследственность одного вида, как бы ни комбинировались хромосомы и аллели, создает только сходный организм, то есть того же вида.

Итак, если задана площадь (число генов) и контуры (биология вида), то чем же и в каком объеме будут отличаться индивиды друг от друга. Их зарождению предшествовала «пересортировка» генов при образовании половых клеток. Здесь нужно сказать, что хотя о наследственных вариациях известно давно (именно на их изучении основана генетика, в том числе генетика человека), понимание размаха и причин таких вариаций (генетического полиморфизма) пришло не сразу. Данные о патологических проявлениях (наследственные болезни), об антропологических различиях (рост, конституция, размеры черепа), о группах крови (антигены эритроцитов, лейкоцитов, белков сыворотки), о различиях ферментов накапливались постепенно.

Сведения год за годом накапливались и накапливались, но обобщений не существовало до той самой поры, пока вопрос о размахе генетического полиморфизма у человека не был поставлен под специальную экспериментальную проверку. Ее провели в начале 70-х годов английские генетики, крупные специалисты в области биохимической генетики человека Х. Харрис и Д. Хопкинсон. Биохимическими методами они исследовали генетические вариации нескольких десятков ферментов у большой группы людей. Цель их исследования заключалась в том, чтобы уточнить, какой процент генов имеет не одну, а две или более мутантных (аллельных) форм.

В принципе в каждом гене могут возникать мутации, но так как события эти чрезвычайно редки (1 мутация

на 1 миллион клеток), то они легко теряются при размножении либо чисто случайно, либо в связи с серьезными нарушениями развития организма. Таким образом, в организме есть гены, одинаковые у всех людей, кроме крайне редких случаев вновь возникающих мутаций, не имеющих генетических вариантов (аллелей) в популяциях. Такие признаки называют мономорфными. Последовательности оснований ДНК по таким генам совпадают у всех людей. Это очень важные для жизнедеятельности гены, такие, как белок церулоплазмин, ферменты супероксиддиемутаза, лактатдегидрогеназа, аденилаткиназа.

С другой стороны, если возникшая мутация (точнее, ее носитель) обладает хотя бы небольшим преимуществом в выживании или размножении, то можно предположить, что она, как говорят генетики, будет подхватываться отбором, и раз за разом (поколение за поколением) станет увеличиваться относительная часть этой новой мутации (до каких-то пределов).

Значит, есть и другие гены, которые определяют развитие признаков у разных людей не в одной, а в двух или нескольких вариантах. Как уже говорилось раньше, такие признаки называют аллельными. Разные аллели могут встречаться в популяциях с разной частотой (одни чаще, другие — реже), а суммарно они составляют 100 процентов. Если редкий вариант гена (аллель) распространен в популяции чаще, чем у одного процента людей, то такие гены называют полиморфными. (Если эта редкая форма встретится у менее чем одного процента населения, то ее появление можно объяснить случайным мутационным событием.)

Естественно, что полиморфные гены различаются между собой последовательностью оснований ДНК. К полиморфным системам относятся белки (трансферрины, гаптоглобины) и ферменты (фосфоглюкомутаза, глютаматпируваттрнсаминаза).

Но каково соотношение моно- и полиморфных признаков в популяциях человека по всем признакам в целом? Работа по выяснению этого вопроса оказалась кропотливой. Ее выполняли упомянутые Х. Харрис и Д. Хопкинсон, и многие другие исследователи, да она, собственно, продолжается и до сих пор. При обследовании больших групп населения изучалась распростра-

ненность генетически обусловленных вариантов белков, ферментов, групп крови и т. п.

Общий вывод, к которому пришли ученые в результате проделанной работы, такой: не менее 30 процентов всех генов человека являются полиморфными, то есть у населения Земли они представлены двумя и более вариантами. Следовательно, из 100 тысяч генов 30 тысяч передаются потомству либо в виде одного аллеля, либо в виде другого. Другими словами, каждый человек может унаследовать от отца и матери разные аллели (такие состояния называют гетерозиготными). Общее количество гетерозиготных состояний составляет 30 тысяч. А что это значит для оценки многообразия?

То, что цифры различий между индивидами представляются астрономическими. В самом деле, если каждая пара гомологичных хромосом (а у человека 23 пары) будет отличаться аллелями всего лишь по одному гену, то число возможных комбинаций при образовании гамет составит 2^{23}. Подсчитайте-ка, в какое это «отольется» число! Но не будем углубляться в математику, а лучше поверим генетикам, которые к тому же осуществили расчеты возможного совпадения у двух индивидов одинаковых наследственных признаков. И вот что оказалось. Давайте, к примеру, возьмем 20 наследственных полиморфных признаков, таких, как эритроцитарные группы крови (АВО, резус, MN), ферменты (фосфоглюкомутаза, глутаматпируваткиназа), белки (гаптоглобины, трансферрины). Различия между людьми по этим признакам будут столь велики, что двух одинаковых людей можно найти лишь среди двух миллионов человек. А если к 20 прибавить еще 3 признака, то двух одинаковых индивидов можно отыскать (с большим трудом) уже среди 4 миллиардов человек. По 25 же полиморфным генам и среди 5 миллиардов населения всего земного шара не встретить двух одинаковых людей. Ну а если взять не 25, а все 30 тысяч полиморфных генов?

Становится очевидным, что за всю историю человечества не существовало двух одинаковых людей. На это разнообразие можно посмотреть и с другой, а именно, с индивидуальной точки зрения. Тогда становится особенно ясно, сколь велико генетическое отличие одного человека от другого. Добавьте к этому индивидуальные фак-

торы среды, также влияющие на формирование человека, и мы придем к тому, с чего начали разговор — к выводу о том, какие же мы все разные!

Накопление данных по генетическому полиморфизму белков, ферментов, антигенов подтвердило гипотезу о его широком размахе и о значении отбора в его формировании. Казалось, все стало ясно и определенно. Но, как нередко бывает в науке, и ясный вопрос вдруг предстает в совершенно неожиданном ракурсе. Так получилось с проблемой генетического полиморфизма, когда на нее взглянули на уровне ДНК. До сих пор мы говорили об изменчивости, если можно так выразиться, смысловых участков ДНК, отвечающих за синтез каких-то участков полипептидной цепи. Но вот совсем недавно, в 1985 году, группа английских ученых во главе с А. Джеффрисом обнаружила новый вид полиморфизма человека. Дело обстояло так.

Ученые вели фундаментальные исследования генома человека и при расшифровке гена одного из белков мышц (миоглобина) выявили в его составе необычный участок, названный ими мини-сателлитная ДНК («мини» — маленький, короткий; «сателлитный» — спутниковый). В основе ее строения лежит звено (или блок) из 16 нуклеотидов, расположенных в определенной последовательности. Именно эту 16-нуклеотидную последовательность и синтезировали англичане. Будучи помеченной радиоактивным соединением, она стала уникальным средством для выявления этой последовательности. Ее так и назвали «зондом» или «пробой Джеффриса». Полиморфизм по мини-сателлитной ДНК в том, что количество таких (16-нуклеотидных) звеньев в каждом ее участке варьирует от одного до нескольких тысяч. В геноме человека они расположены на разных хромосомах, а общее их количество колеблется от двух до нескольких десятков.

Таким образом, налицо оказался сильно варьирующий признак — набор мини-сателлитных ДНК, различающихся по длине. Для каждого человека такой набор сугубо индивидуален, и потому по аналогии с отпечатками пальцев новый метод получил название «генной дактилоскопии». А участки ДНК стали именовать гипервариабельными (сильно изменчивыми) последовательностями генома. Сама же методика выявления специфично-

сти гипервариабельных последовательностей генома основана на хорошо известных методах молекулярной биологии.

Суть ее заключается в следующем: из биологического материала (а для этого достаточно капли крови или несколько волосяных луковиц) выделяют ДНК и разрезают ее специальными ферментами (рестриктазами), получая кусочки разной длины, среди которых есть и интересующие нас мини-сателлитные участки. Затем с помощью электрофореза их разделяют. Молекулы ДНК в агарозном геле под влиянием электрического поля движутся от отрицательного полюса к положительному. Чем меньше участки ДНК (они легче), тем они дальше продвигаются по гелю. По окончании электрофореза на гель накладывают нитроцеллюлозный фильтр, на котором оседают молекулы ДНК, так как они были расположены в геле. На таком фильтре можно провести гибридизацию ДНК с зондом Джеффриса.

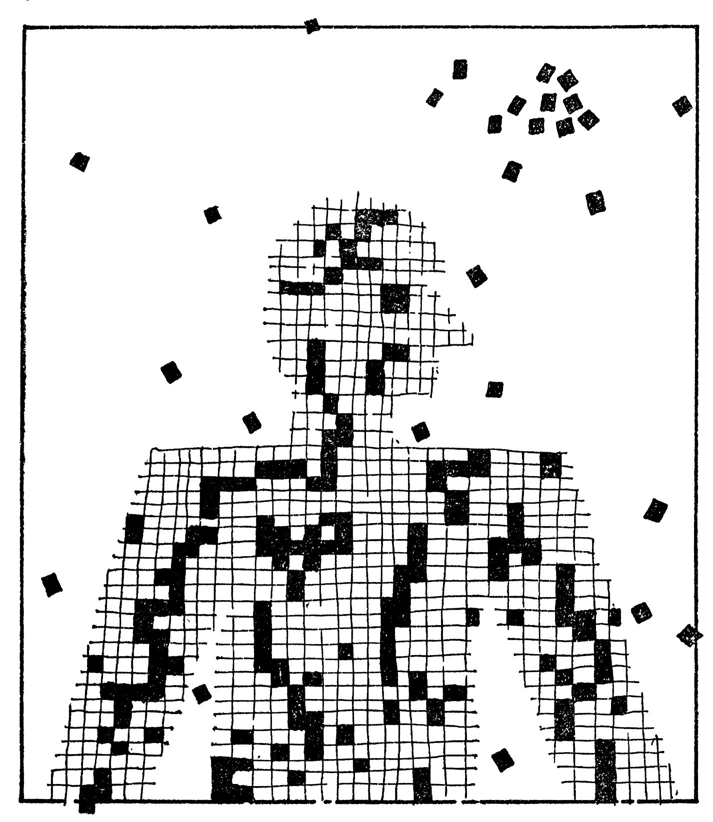
Как уже упоминалось, зонд помечен радиоактивной меткой. Он соединяется со строго специфическими участками, потому что гибридизация нитей ДНК очень индивидуальна. Она происходит только при полном совпадении последовательности оснований ДНК. Затем на нитроцеллюлозный фильтр накладывается рентгеновская пленка. Радиоактивно-меченая ДНК будет «засвечивать» эмульсию в строго определенных местах.

Таким образом, на пленке появятся пятна, соответствующие расположению мини-сателлитной ДНК. В итоге получается рисунок из нескольких десятков темных полос, расположенных на электрофореграмме на разном расстоянии от начала движения. Каждая из таких полос соответствует отдельному участку мини-сателлитной ДНК. А их число, размещение и интенсивность составляют рисунок, сугубо индивидуальный для каждого человека. Подсчитано, что вероятность его повторения у двух неродственных индивидов равна 1 на 1 миллиард. И только в полном соответствии с законами генетики у однояйцовых близнецов он идентичен — ведь у них одинаковый генотип. Некоторое, но далеко не полное совпадение наблюдается также у кровных родственников.

Стоит ли удивляться, что столь точный и верный

метод выявления человеческой индивидуальности нашел в самые короткие сроки широчайшее применение в практике. И генная дактилоскопия по Джеффрису «работает» сегодня в криминалистике и в судебной медицине, разрешая иммиграционные конфликты и устанавливая отцовство и материнство. Работа уже поставлена на коммерческую основу (в Англии, например, стоимость такого анализа оценивается в 105—110 фунтов стерлингов).

Но, как это нередко случается с большими открытиями, после того, как бум первых лет вокруг нового метода несколько поутих, на повестке дня появился известный вопрос: а единственный ли то зонд и не существует ли другой, не менее точный и достоверный?



И во многих лабораториях мира начались поиски. Успех пришел неожиданно сразу (одновременно и независимо) к двум исследовательским группам — бельгийской и советской (А. П. Рысков с соавторами). Оказалось, что в качестве зонда можно использовать ДНК из бактериофага М-13 (есть такой), поскольку в нем выявлена такая же гипервариабельная последовательность нуклеотидов, как и у человека.

Разумеется, факт наличия сходных последовательностей ДНК у очень разных представителей живой природы любопытен прежде всего с чисто научной точки зрения. Но и практика им заинтересовалась так же, ведь зонд М-13 может использоваться для генной дактилоскопии с не меньшим успехом, чем метод Джеффриса. Стоит бактериофаг М-13 «нагрузить» радиоизотопом — и он превращается в зонд. К тому же он есть почти в каждой генетической лаборатории, что отнюдь не так маловажно.

Однако любому методу присущи свои достоинства и недостатки. К главным преимуществам зонда М-13, безусловно, относится то, что он выявляет (дактилоскопирует) индивидуально наследуемые характеристики очень широкого круга живых объектов, что, в свою очередь, открывает возможность использовать его для селекции животных (генная паспортизация), систематики микроорганизмов, установления эволюционных связей в животном мире.

Знание генетической уникальности каждого человека — это не только понимание приемов педагогики и профессиональной ориентации, но и решение некоторых медицинских проблем (например, трансплантации органов и тканей), а также теоретических вопросов генетики человека, эволюции человека.

Лауреат Нобелевской премии французский иммуногенетик Жан Доссе организовал в Париже международный центр изучения генетического полиморфизма человека. В его главном банке коллекционируются клеточные линии от больших семей. Все сведения об индивидах (биологические характеристики, родственные связи и т. д.) хранятся в памяти компьютеров, а клетки — в жидком азоте. Большим «поставщиком» таких семей является американский генетик Рей Уайт из города Солт-Лейк-Сити (университет штата Юта). Он за-

нимается генетическим картированием и использует для этого родословные мормонов. В предыдущих главах мы уже писали об этом «банке данных». Для 800 тысяч людей уже составлены и, конечно, компьютеризованы родословные, уходящие на несколько поколений в прошлое.

Разнообразие человечества нашей планеты не только поддерживается постоянным, но и увеличивается, потому что разрушаются ранее существовавшие границы браков (племя, род, класс, национальность, религия, географическая изоляция и т. д.). К тому же население Земли продолжает увеличиваться. Популяции человека относятся к таким популяциям, которые возрастают численно (в 1981 году население Земли превысило 5 миллиардов человек и продолжает ежедневно увеличиваться). Демографы прогнозируют рост населения до 8, 10, 15 миллиардов человек к 2000 году и предполагают перенаселение планеты в последующем. Увеличение населения идет с нарастающей скоростью: от одного до двух миллиардов человек оно увеличилось за 100 лет, от двух до четырех миллиардов — за 70 лет, а рост с четырех до восьми миллиардов человек предположительно произойдет менее чем за 50 лет.

Но если генетическое разнообразие человека — хорошо установленный факт, то существуют ли доказательства механизмов его возникновения? Задано ли такое явление исходной (внутренней) целесообразностью системы природой, всевышним, или к этому привели какие-то объективные процессы в человеческих популяциях? Давайте разберемся по порядку.

Первичной причиной явления изменчивости является возникновение мутаций. Они происходят во всем живом мире, и человек — не исключение. Для каждого биологического вида устанавливается определенный темп мутационного процесса. Если мутация нейтральна, она либо затеряется и исчезнет, либо в результате генетического дрейфа (случайное сохранение и умножение) распространится. Если эта мутация окажется вредной, то есть с отрицательным эффектом выживания или размножения, то она элиминируется, исчезает. Например, науке известна летальная (со смертельным исходом) форма карликовости. Она так и называется «танатофорная ахондроплазия» (смерть несущая). Плоды с таки-

ми мутациями погибают на поздних сроках беременности (то есть каждая вновь возникшая мутация элиминируется из популяции).

Другими словами, чтобы произошло распространение мутации, нужен положительный отбор для тех, кто ее имеет. У них должны быть преимущества не погибнуть от инфекционного заболевания, недостаточности питания, неблагоприятных климатических изменений и т. д.

Наиболее стройное объяснение возникновения генетического полиморфизма получено на примере гемоглобинопатий — большой группы наследственного нарушения синтеза гемоглобина, изучение которых началось вот с какой истории.

Однажды на прием к американскому врачу пришел молодой негр. Заставило его обратиться к доктору постоянное недомогание, выражающееся в, казалось бы, беспричинной слабости. Врач, как положено, решил всесторонне обследовать пациента. И уже первый анализ крови выявил у больного анемию неизвестного доселе типа. Красные кровяные тельца (эритроциты), имеющие в норме округлую форму, в крови этого человека оказались измененными, а многие из них напоминали собой крохотный серп.

Сообщение врача о том, что им обнаружена новая форма анемии, побудило и других специалистов вспомнить о случаях, когда в крови заболевших наблюдались точно такие же серповидные эритроциты. Причем чаще всего измененная форма красных кровяных телец выявлялась у негритянских детей.

Так впервые возникло предположение, что серповидно-клеточная анемия (как ее назвали медики) — заболевание наследственное. Но то была лишь догадка. Надо было убедиться, что заболевание есть у родственников. Специально созданная методика помогла достоверно установить генетический характер болезни. Суть ее сводится к выдерживанию образца крови, взятого у больного, в герметическом, изолированном от воздуха состоянии. За день-три все исследуемые эритроциты принимали в таких анаэробных условиях серповидную форму.

Но вот что интересно. Наряду с ярко выраженной серповидной формой эритроцитов у некоторых родственников проверяемых людей серповидные изменения эрит-

роцитов были незначительными, а сами люди — здоровыми. По крайней мере никто из них данной формой анемии не страдал, хотя все они состояли в кровном родстве с теми, кто тяжело ею болел. Так возникло предположение (в дальнейшем полностью подтвердившееся), что болезнь вызывается аномальным геном. Если такой ген унаследован только от одного родителя (гетерозиготное состояние), то наблюдаются мягкие формы серповидности эритроцитов, не вызывающие анемии, а при унаследовании от обоих родителей (гомозиготное состояние) развивается тяжелая анемия.

Мутантный ген синтезирует аномальный гемоглобин — железосодержащий белок красных кровяных телец. В результате этого эритроциты не выполняют своей основной функции переносчика кислорода. Много позже было установлено и еще одно любопытное обстоятельство: в крови гетерозигот находятся и нормальный, и аномальный гемоглобин, причем в почти одинаковых пропорциях. Такое равновесие легко объяснимо — один из них образовался под воздействием патологического аллеля, другой определен его нормальным аллелем.

Как в последующем установлено, существует несколько форм наследственных анемий. А суть, то есть содержание болезни, одна и та же: нарушение синтеза белка глобина — составной части гемоглобина. Эритроциты у больных, страдающих анемиями, распадаются, не отслужив установленного им природой срока жизни. Естественно, что организм весьма энергично реагирует на такой сбой. И едва патологический процесс дает о себе знать, как костный мозг, приняв сигнал SOS, пытается поправить положение, многократно увеличивая производство эритроцитов. И, казалось бы, положение должно сразу же выправляться. Однако запущенный на полный ход механизм компенсации очень скоро начинает буксовать, чуть ли не в прямом смысле слова захлебываться в железе, в огромном количестве остающемся от погибших эритроцитов. Защитные системы организма переключаются на аварийный режим. Но и он не спасает: железо оседает в печени, селезенке, нарушая их работоспособность. И чтобы избежать гибели, они тоже берут на себя кроветворные функции. Однако состояние больного ребенка (болезнь начинает-

ся в раннем возрасте) от этого лишь ухудшается. Спасти его может только удаление селезенки. Но... и операция, и обменное переливание крови, и применение лекарств, выводящих из организма железо, — все это полумеры, отдаляющие развязку трагедии. Лишь в некоторых, пока еще непонятных случаях больные доживают до взрослого состояния. С обследования молодого негра и был начат наш рассказ о серповидно-клеточной анемии.

Медики и генетики обратили внимание на странное совпадение: чаще болели наследственными анемиями люди, живущие, как у нас принято говорить, в гиблых малярийных местах. А носители одного серповидно-клеточного гена (или гетерозиготы) не болели малярией, потому что в их крови малярийный плазмодий не размножается — уж слишком капризен к «вкусу» аномального белка этот паразит.

Таким образом, дети с нормальным синтезом гемоглобина (гомозиготы по нормальному гену) умирали от малярии, гомозиготы по мутантным генам — умирали от анемии. В безопасности, застрахованными от болезней оказались лишь носители патологического гена, поскольку в их крови малярийный плазмодий не размножается. Им не грозило ни то, ни другое. И поэтому гены анемии накапливались в популяциях столетиями, что и привело к их высокой частоте.

Наследственные болезни гемоглобина (гемоглобинопатии) распространены в Африке (а отсюда и среди негритянского населения США), в Юго-Восточной Азии, в Италии, в Греции; а у нас в стране — в Азербайджане, в Узбекистане, в Таджикистане, в Краснодарском крае, где также свирепствовала малярия.

Давным-давно у нас не встречается массовая малярия, однако в отдельных селениях до 30 процентов жителей все еще являются носителями гена наследственной анемии. Казалось бы, изменены социальные и бытовые условия, сама жизнь стала иной, а популяция все еще не очистилась (выведение из нее гена называется элиминированием) от патологического гена.

Носители и других патологических рецессивных генов в прошлом также имели некоторые (пусть небольшие) преимущества перед неносителями. Подтверждение такому положению легко найти, ознакомившись с

теми данными медицинской статистики, которые характеризуют частоту наследственных болезней. Возьмем, к примеру, такое заболевание, как муковисцидоз (его еще называют кистозным фиброзом поджелудочной железы). Болезнь развивается в детском возрасте. У таких больных образуется густой секрет (слизь) в железах бронхов и в поджелудочной железе. Густая слизь закупоривает проходы и бронхи. В легких начинается воспаление, страдает поджелудочная железа. В конечном счете дети погибают от хронической пневмонии. Лишь изредка больные доживают до взрослого состояния.

Знаете, как часто появляется муковисцидоз среди европеоидного населения? Один больной на две — три с половиной тысячи здоровых. Эти же цифры позволяют генетикам сделать и другой вывод: на 20—30 человек в общей популяции приходится один носитель патологического гена. Единственное объяснение столь широкого распространения муковисцидоза — это эволюционное преимущество гетерозигот, то есть скрытых носителей гена. Правда, почему возникают именно эти преимущества и каковы причины, их вызывающие, — пока ни медикам, ни генетикам не ясно.

Что ж, ищите, молодые люди, дерзайте, и, может, удача и настойчивость помогут вам разгадать тайну, как это уже было не раз в генетике. Первая зацепка есть! Это заболевание очень редкое в странах с жарким климатом.

Приведенные выше примеры относятся к механизмам распространения патологических мутаций, а ведь генетический полиморфизм человеческих популяций обусловлен главным образом нормальными вариациями генов. Это, например, эритроцитарные группы крови (АВО, резус и т. д.), лейкоцитарные антигены (система гистосовместимости), белки сыворотки крови (трансферрины, гаптоглобины). Естественную историю каждого гена реконструировать пока трудно, но общая концепция о значении отбора как фактора генетического полиморфизма подтверждается и на этих системах генов. Там, где была, например, высокая заболеваемость оспой, чаще выживали люди с группой крови 0 (I), при чумных эпидемиях меньше заболевали и реже умирали люди с группой крови В (III). Первые наблюдения такого рода «связей» болезней с генетическими признака-

ми породили со временем целое научное направление, интересы которого выражает международный журнал «Генетические маркеры».

Это очень нужное для медицины направление: с ним связано распознавание наследственной предрасположенности к болезням, понимание эволюции человека, становления его генетического разнообразия. Ведь именно разнообразие наследственных качеств и дает человечеству многогранные таланты, гениев, просто личностей.

Отбор — один из механизмов и в настоящее время продолжающегося эволюционного процесса. Он может осуществляться как на уровне образования половых клеток, так и на любой стадии развития организма. Это значит, что выживающий организм имел лучшие условия среды для своего развития или обладал признаками, обеспечивающими ему большую жизнеспособность и плодовитость. Следовательно, число потомков данного индивида в следующих поколениях будет увеличиваться.

Насколько интенсивен, придирчив и беспощаден отбор у человека во внутриутробном состоянии, можно судить по следующему факту: только немногим более половины зачатий заканчиваются рождением ребенка. Эмбрион или плод другой половины погибают на разных стадиях развития. Спонтанные, то есть самопроизвольные, аборты составляют 15 процентов от всех зачатий, а мертворождения — 2 процента. Очень жестко «расправляется» отбор с хромосомными и геномными мутантами: их число прогрессивно уменьшается в ряду: эмбрионы — плоды — новорожденные.

Ну а как будет с отбором, генетическим полиморфизмом, распространением патологических мутаций в будущем? Ведь процессу естественного регулирования рождаемости и выживаемости развитое общество противопоставило планирование семьи. Больше того, усилилась тенденция к сокращению семьи вообще: один-два ребенка, редко — три.

Но столько же детей вполне способна иметь и «больная» семья. Это явление назвали «репродуктивной компенсацией». Смысл его вот в чем: если в семье, несущей патологический ген, уже родился больной ребенок, то в случае его смерти рожают другого, а уж этого оберегают от всех случайностей, не жалея сил и

средств. Среди таких детей гетерозигот будет больше, чем это предусмотрено естественным процессом. Но количество детей, выросших в здоровой и «больной» семьях, нередко одинаково, в пределах среднего «лимита» для нации. Это значит, что действие естественного отбора снижается, число гетерозигот, способных оставить потомство, увеличивается. А что за этим следует — понятно и неспециалисту: патологический наследственный груз будет возрастать, поскольку основной вклад в «банк» патологических рецессивных генов будут вносить гетерозиготы. Отсюда вывод: репродуктивная компенсация поддерживает разнообразие и патологических генов.

Сейчас мы не станем говорить о том, хорошо это или плохо для человеческих популяций. Вернемся к этой проблеме чуть позже. А пока посмотрим на разнообразие человечества не в индивидуальном, а в групповом плане.

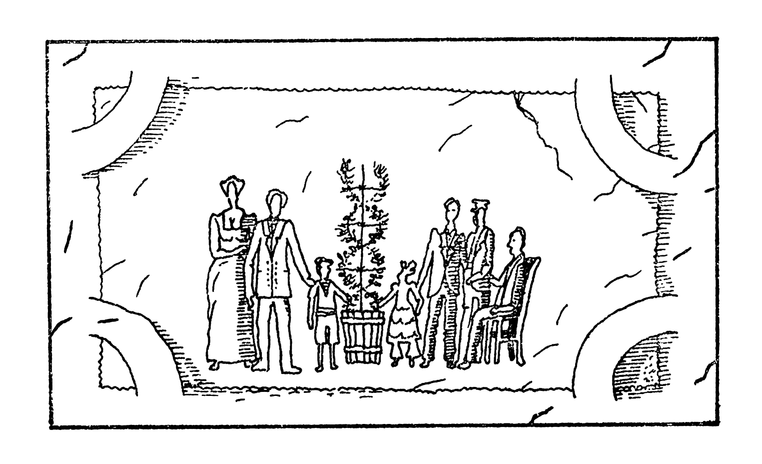
Все человечество делится на три основных расы — европеоидную, монголоидную и негроидную. Есть еще и более дробная классификация, но у нее более антропологические цели, нежели генетические.

Однако не надо особой антропологической или медицинской подготовки, чтобы различить типичных представителей трех рас. Их отличают друг от друга по физическим признакам. Прежде всего по цвету кожи, волос, глаз, форме волос, чертам лица, росту, форме черепа.

Отличительные признаки каждой расы наследственно закреплены и мало изменяются в результате непосредственного влияния среды. Но это вовсе не означает, будто в пределах самой расы не существует вариантов. Они, конечно, есть и, как правило, связаны с определенной территорией проживания (в настоящем или в прошлом).

Вообще все человеческие расы связаны между собой целым рядом промежуточных типов, незаметно переходящих один в другой. И хотя неоднократно предпринимались попытки доказать, что человеческие расы — это разные виды и даже роды, все же человечество — единый биологический вид. И разница между его отдельными расами по мере метисизации (смешанных браков) все более стирается.

Исходно раса объединена общностью генетических признаков, но эти характеристики должны рассматриваться для группы в целом, а не отдельного индивида. Происхождение и становление рас — это комплексная программа, в разработке которой большое значение принадлежит популяционно-генетическим концепциям, объясняющим роль изоляции, отбора, дрейфа генов и т. д. На их основе уже и сегодня можно сделать вывод о том, что генетическое разнообразие человечества в целом на всем протяжении его эволюции увеличивается. Где-то в какой-то замкнутой группе оно поддерживается в исходном виде, где-то растет в результате миграции и расширения границ браков, но практически нигде не уменьшается. Потому что для этого понадобился бы жесткий направленный отбор (естественный или искусственный), которого, к счастью, в человеческом обществе не существует.



Глава 9
НАША СУДЬБА — В НАШИХ ГЕНАХ

Несмотря на необозримые варианты специфических проявлений живых существ, при общем рассмотрении их можно видеть весьма сходные черты. Очень похоже на то, что в природе существует принцип «биологической монотонности». Проявляется он в одинаковых двигательных реакциях живых существ (сокращение — расслабление), в окислении и восстановлении химических веществ в организме, в общем принципе строения и функционирования материальных носителей наследственных свойств для всех организмов и т. д.

Термин «биологическая монотонность» был предложен академиком АН СССР и АМН СССР В. А. Энгельгардтом — крупнейшим советским биохимиком, Героем Социалистического Труда, лауреатом Государственных премий СССР, одним из основоположников молекулярной биологии.

Совершенно очевидно, что принцип «биологической монотонности», если принять, что он существует, создавался в процессе эволюции живой природы. С ее помощью выбирались как бы наиболее экономичные, наиболее целесообразные пути развития после того, как произошло зарождение жизни на Земле. Все нужное для жизни постепенно отшлифовывалось естественным отбором. Но в то же время выработался простой и надеж-

ный способ передачи наследственной информации от поколения к поколению.

Зигота содержит всю необходимую программу для развития будущего организма, несмотря на ее микроскопические размеры. С половыми клетками передаются наследственные задатки от отца и от матери. В каждом признаке имеются «представители» отцовской наследственности и материнской. Природа дублирует наследственную информацию, что обеспечивает повышенную прочность в приспособительных реакциях, а также способствует разнообразию живых существ. Казалось бы — все совершенно. Все, кроме одного. Ведь наряду с наследственностью всегда существует изменчивость. Вместе с нормальными вариациями (аллелями) генов по строгим (и, в общем-то, монотонным) генетическим законам передаются и патологические вариации генов. А это не что иное для человека, как наследственные болезни.

Читатель теперь вправе спросить, можно ли предсказать передачу наследственных болезней и отчего зависит наше наследственное здоровье? Может быть, это судьба?!

Предыдущие главы дают нам основание сказать, что многое по поставленным вопросам известно, но, как мы увидим далее, еще больше неизвестного впереди. Чем больше человек познает самого себя, тем бо́льшие горизонты неизведанного перед ним открываются. Не случайно среди генетиков широко распространена поговорка: «Движение от ложного знания к истинному незнанию — уже большой прогресс».

Как известно, все на свете имеет свои причины. И болезни тоже, мир которых чрезвычайно многообразен. Международная номенклатура и классификация болезней и причин смерти, постоянно обновляемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), включает более 10 тысяч наименований отдельных болезней. Но не будем обращаться к истории медицины, чтобы вспомнить, как именно наука шла к пониманию такого огромного количества болезней. А посмотрим на ту же проблему с точки зрения современной генетики, а именно, на наследственную патологию.

Этиология — учение о причинах и условиях возникновения болезней — пополнилась новым разделом: на-

следственность и болезни. Вообще причины болезней могут быть внешними и внутренними. Внешние — это инфекции (микробные и вирусные), травмы, ожоги, недостаточность питания, психические перенапряжения (стрессы). Внутренние факторы болезней — это «поломки» врожденного характера, если так можно выразиться. Ведь и в технике причины поломок бывают разными. Зубья шестеренки поломаются, если из-за небрежности рабочего в нее попадет какой-то металлический предмет (внешний фактор). Но шестеренка может выйти при работе из строя и по другой причине. В ее металле, допустим, был дефект, который себя не проявлял до тех пор, пока шестеренка не получила нагрузку. Это и будет внутренним фактором ее поломки. Что же обычно относят к внутренним факторам болезней?

Их много во врачебном понимании. Это нарушение обмена веществ, снижение иммунитета, гормональные нарушения и т. д. В основе большинства из этих явлений лежит измененная наследственность, потому что **любая функция организма определяется работой генетического аппарата.** И коль скоро существует нарушение обмена веществ, то, значит, со своими обязанностями не справляется генетический аппарат. Следовательно, мутации, вызывающие изменение жизненно важных функций организма, станут причиной наследственных болезней.

Вообще классификацию причин болезней с генетической точки зрения можно расположить между двумя крайними группами: это болезни, полностью обусловленные внешними факторами, и болезни, полностью обусловленные наследственностью. Между этими двумя группами находятся те, что возникают в результате взаимодействия таких факторов. Причем они не однообразные. В происхождении одних болезней играет бóльшую роль наследственное предрасположение, в развитии других — внешние факторы.

Вряд ли кому-то из вас нужно объяснять, что травматические, алиментарные, инфекционные заболевания сопровождали человечество на всех этапах его эволюционного развития и во все времена его существования. Ну а что известно о генетических и врожденных недугах? Может быть, они стали появляться и накапливаться как негативные последствия научно-технического

или социального прогресса, когда борьба за выживание перестала играть решающую роль в естественном отборе?

Да нет. И наследственные болезни существовали всегда. Они возникли вместе с человеком и сопровождали его на протяжении всей истории. Так что нет никаких оснований полагать, будто наследственные болезни человека появились лишь в последние два-три столетия, то есть с того времени, когда врачи стали .документально описывать их.

Приведем несколько доказательств в пользу высказанной точки зрения: 1) изучение скелетов из захоронений показывает наличие у древних людей наследственных болезней; 2) наследственные больные изображались в скульптурах и живописи много веков и даже тысячелетий назад; 3) мутации вызывают наследственные болезни не только у человека, но и у животных.

Рассмотрим каждое из этих доказательств подробнее.

О наличии у человека наследственных заболеваний в далеком прошлом можно судить по историческим материалам. Так, изучение скелетов из раскопок показывает наличие костных врожденных изменений, классифицируемых теперь как наследственные болезни. Эти признаки довольно стабильные, и ошибки при их интерпретации маловероятны. Это, если можно так сказать, материальные, или вещественные, доказательства.

Но есть еще и достоверные описания наследственной патологии в далеком прошлом. В Талмуде еще более двух тысяч лет назад было указано на опасность обрезания крайней плоти у новорожденных мальчиков, старшие братья которых или дяди по материнской линии страдали кровоточивостью. Речь идет о гемофилии — наследственной болезни, встречающейся у лиц мужского пола (рецессивный мутантный аллель, вызывающий болезнь, расположен в Х-хромосоме).

Поразительно точно в этих древних рекомендациях отражен характер передачи наследственной болезни. В высказываниях древнегреческих врачей можно найти описания наследования нормальных и патологических признаков. Гиппократу приписывается следующее обобщение: «Семя производит все тело, здоровое семя производит здоровые части тела, больное — больные. Раз, как правило, у лысого рождается лысый, у голубоглазого —

голубоглазый, а у косого — косой, ничто не помешает рождению длинноголовых у длинноголовых».

Второе доказательство наличия наследственных болезней у человека далекого прошлого генетика черпает из искусства. Ведь в нем всегда на первом месте был человек. Таких доказательств бесчисленное множество, поскольку уже много столетий и даже тысячелетий назад художники, скульпторы изображают наследственных больных. В ряде случаев — это шедевры мирового искусства. Посмотрите репродукцию картины испанского художника Диего Веласкеса (1599 — 1660 гг.) «Дон Себастьян де Морра» (она была написана в 1628 г.), и вы испытаете необыкновенное чувство. Особенно повезло тем, кто видел оригинал этой картины (а не репродукцию) в Мадридском музее Прадо или в Москве в Музее имени А. С. Пушкина, когда экспонировалась испанская живопись. На картине изображен сидящий карлик с короткими ногами и руками и с грустным лицом. Определенно, он задумался над своей судьбой. Ведь он — всего лишь шут при короле. Какое умное, доброжелательное лицо, мудрый, пронизывающий взгляд человека, которого природа наделила физическим недостатком. К состраданию и милосердию зовет картина. Диагноз наследственной болезни здесь не вызывает сомнений — ахондроплазия. Один такой больной рождается среди примерно 50 — 100 тысяч здоровых.

Изображений наследственных больных в искусстве много. И вот к VII Международному конгрессу по генетике человека, состоявшемуся в Западном Берлине в 1986 году, была издана книга «Генетика и пороки развития в искусстве». Она составлена на основании материалов (фотографий и слайдов), присланных многими генетиками из разных стран.

Материал в книге систематизирован по разделам: скелетные аномалии, эндокринные нарушения, кожные, глазные, хромосомные болезни и др. Международный коллектив генетиков изучил все иллюстрации картин и скульптур с точки зрения диагноза.

К наиболее ранним и впечатляющим по точности изображениям относятся наследственные болезни костной системы. В Каирском музее, например, экспонируется скульптура, сделанная 2500 лет до нашей эры. Она изображает супружескую пару с двумя детьми. У мужа (от-

ца) — короткие руки и ноги. Жена (мать) и дети — нормальные. Хотя среди генетиков, уточнявших диагноз заболевания у этого больного человека по репродукции со скульптуры, и возникли некоторые расхождения, все сошлись на том, что болезнь, которой он страдал, относилась к наследственному костному заболеванию из группы хондродистрофий. Египетские и греческие скульптуры (моделями для которых послужили люди с наследственными заболеваниями), созданные две-четыре тысячи лет назад, выставлены не только в музеях Египта и Греции, но и многих других стран.

Не буду приводить описания всей книги. Интересующимся ее надо посмотреть, а специалистам — изучать. Скажу только, что примеры поражающе точного изображения наследственных больных можно найти в живописи и XV—XIX веков. Мне тоже посчастливилось внести свою лепту в создание этой удивительной книги. В нее вошла иллюстрация картины М. Врубеля «Портрет сына», хранящейся в Москве, в Третьяковской галерее. Написана картина в 1902 году. На ней художник изобразил сына, родившегося с так называемой «заячьей губой». Вторая картина, иллюстрацию которой мне удалось послать авторам книги, хранится в Эрмитаже. Художник — И. Зулоага (1870—1945 гг.). Название ее — «Портрет карлика». Увидев его изображение, генетики единодушно поставили диагноз — адрено-генитальный синдром.

Итак, думаю, что вы убедились: наследственные болезни всегда сопровождали человечество. Они — всего лишь небольшая часть его наследственной изменчивости. Другая ее часть сделала человечество многообразным, многоликим и содействовала эволюции. И если мы согласимся с тем, что генетический полиморфизм человека — один из факторов биологического прогресса, то наследственные болезни стоит рассматривать в качестве биологической платы за процесс «сапиентации», то есть становления его разума (биологическое название человека Homo sapiens, или Человек разумный).

Третье (оно не менее важное, чем два предыдущих) доказательство наличия наследственной патологии на протяжении всей эволюции человека — это патологические мутации у животных. Наследственные аномалии или болезни встречаются у всех домашних и лабораторных

животных. Они доставляют массу неприятностей зоотехникам, ветеринарным врачам. Передаются такие наследственные аномалии строго по законам Менделя. Все их невозможно перечислить. Приведем некоторые примеры.

Сахарный диабет встречается у кошек, собак, обезьян, морских свинок, крыс, мышей. Нарушения обмена липидов (жиров) разных типов, в том числе гиперхолестеринемия (одна из основных причин атеросклероза у человека), наследуются у собак, кроликов, свиней. Карликовость и многие другие нарушения скелета наблюдаются у крупного рогатого скота, овец, кроликов. В многочисленных исследовательских лабораториях выведены специальные линии животных, моделирующие наследственные болезни человека.

Биологическое моделирование наследственных болезней человека как экспериментальный прием для понимания механизмов их развития составляет большой раздел медицинской генетики. Мышечная дистрофия у собак и мышей, гемофилия у собак, эпилепсия у крыс и т. д.— все эти экспериментальные модели способствовали пониманию наследственных болезней человека.

Общее число таких моделей перешагнуло за несколько сот. Однако не все они являются в строгом смысле слова генетическими копиями. Многие экспериментальные модели болезней человека обусловлены мутациями генов из других систем. Болезни с идентичными физическими (клиническими) симптомами у двух видов могут быть очень различными на биохимическом уровне. Однако это ни в какой мере не нарушает наших представлений о наследственных болезнях. Так или иначе, но изучение биологических моделей способствовало пониманию патогенеза многих наследственных болезней человека.

Тяжелое заболевание мышц у мальчиков под названием миопатия Дюшена (или мышечная дистрофия) давно интересовало не только клиницистов-невропатологов, но и других специалистов (патофизиологов, биохимиков, гистологов). У некоторых животных (собаки, мыши) тоже встречаются особи (или линии) с атрофией мышц, сходной с миопатией Дюшена у мальчиков.

Экспериментаторы широко изучали сходство и различие мышечной дистрофии у животных и человека (ти-

пы наследования, электрофизиология, биохимия, морфология мышц и т. д.). Работы в основном проводились на мышах. Однако при использовании обычных методов экспериментальной биологии существенного раскрытия природы болезни с использованием экспериментальных моделей миопатии сделано не было. Но вот наступил новый период в изучении наследственной патологии — молекулярно-генетический. Мутации в гене, приводящие к миопатии Дюшена, были идентифицированы. Соответственно был выделен и нормальный ген. Благодаря изучению продуктов этого гена был получен белок, синтез которого и нарушается при мутации, а его отсутствие ведет к миопатии. Белок этот назвали дистрофином. Получили и антитела к нему, благодаря чему теперь его нетрудно и выявлять.

У больных детей с миопатией Дюшена мутантный ген не обеспечивает синтеза белка-дистрофина, а отсутствие его вызывает со временем распад мышц с соответствующей клинической картиной заболевания.

Расшифровка молекулярно-генетической природы и механизма развития миопатии Дюшена — один из примеров нового направления исследований, которое называется «обратной генетикой», или «генетикой наоборот». Вначале был выделен ген, потом найден признак (белок), за который он отвечает. В классической генетике поиск проводился всегда по направлению от элементарно наследуемого признака к гену. «Обратная генетика» идет от идентификации гена к идентификации контролируемого признака.

Итак, когда дистрофин был открыт, решено было посмотреть, какие же биологические модели заболевания (у каких животных) соответствуют человеческому. С этой целью американские генетики (Б. Коупер и соавторы) решили определить, есть ли продукты человеческого гена у собак и мышей. Оказалось, что у здоровых собак обнаруживаются точно такие же продукты гена (РНК и дистрофин), как и у здоровых людей. У больных же собак в мышцах не выявляется ни РНК, комплементарной нормальному гену, ни белка дистрофина. Следовательно, за дистрофию у собак отвечает тот же ген, то есть с той же последовательностью нуклеотидов, что и у человека. Следовательно, заболевание у собак может служить моделью для апробирования лекарственных и дру-

гих методов лечения, а также для проведения экспериментальной генной терапии.

Совсем другая картина наблюдается у мышей. Ген, отвечающий за выработку дистрофина у нормальных мышей, есть, но дистрофин обнаруживается и у миопатических мышей. Следовательно, миопатия у мышей обусловлена мутациями (их несколько) в других генах, а не в гене дистрофина. В этом, собственно, и состоит принципиальное различие между «мышиной» миопатией и заболеванием у собак.

Генетические знания, как и любые другие, не сегодня завтра преломляются в практические дела. В генетике животных — это новые породы, в генетике растений — новые сорта, в генетике микроорганизмов — новые штаммы. Ну а в достижениях генетики человека нуждается прежде всего медицина. Ведь наследственные болезни встречаются в практике врача любой специальности. Давайте разберемся в них поподробнее, а начнем с причин (учение о причинах называют этиологией) или, как говорят, «от печки».

Причина наследственной болезни — мутация. Но какая (или какие)? Ведь мы уже говорили о них в одной из предыдущих глав!

Любые мутации, вызывающие изменения функций отдельных генов, группы генов или всего генетического аппарата, приводят к болезням. Если изменения произошли на молекулярном уровне гена и изменена его функция, то генная мутация вызовет болезнь. Именно эта группа болезней (их называют генными) и была в первую очередь эмпирически подмечена врачами в родословных; именно ее изучение заложило основы медицинской генетики и подтвердило правильность законов Менделя применительно к человеку. Но, наверное, не так уж много давала бы такая констатация для практикующего врача, если бы не углубленный анализ наследственных болезней под углом зрения их этиологии.

Сколь быстро растет список наследственных болезней, можно судить по тому, что еще в прошлом веке медики знали один-два десятка наследственных болезней, в 50-х годах нашего столетия уже 400, а сегодня — более трех тысяч. Все они, конечно, были и раньше, но «прятались» в группах других болезней, под другими названиями. Сложность «инвентаризации» на-

следственных болезней заключается в том, что конкретные их формы встречаются редко. И если болезнь описана в одной-двух семьях в Англии, в двух-трех в России и т. д., нелегко решить — одна и та же это болезнь (одна мутация) или разные.

Генетический анализ болезни можно провести при условии родственных связей между семьями, в которых есть больные. А по-другому раньше и нельзя было решить вопрос — о каком же заболевании идет речь в конкретной семье.

Так что, единственной предпосылкой идентификации наследственных болезней был в те времена талант врача, который один мог тонко подметить клинические особенности на первый взгляд сходных форм недуга в разных семьях, что действительно на первых этапах поставляло медицинской генетике новую информацию. Относилось это к формам, которые характеризовались четко очерченными (дискретными) симптомами и для анализа которых оказывалось достаточно клинического опыта врача. Например, о нервно-мышечных заболеваниях врач знал, когда они начинаются, с какой группы мышц, в какой последовательности и т. д. Но, согласитесь, чтобы все это подметить, запомнить, сопоставить, специалист должен обладать особым даром.

У Сергея Николаевича Давиденкова (1880—1961 гг.), выдающегося невропатолога и генетика, он, безусловно, был. Он — блестящий представитель русских врачей в самом высоком смысле этого слова. По окончании медицинского факультета Московского университета Сергей Николаевич работал психиатром и невропатологом, занимался научной работой. Уже через 8 лет после окончания университета его избрали профессором кафедры нервных и душевных болезней в Харькове. Во время первой мировой войны и позже он, будучи военным врачом, ни на год не прекращал научной работы. В 1920—1925 годах С. Н. Давиденков — в Баку, вначале заведующий кафедрой, а потом декан и ректор университета.

Именно в этот период он впервые начал пристально интересоваться наследственной патологией. Возможно, что толчком к этому послужили особенности населения Азербайджана, где проживает много изолированных групп, больших семей, а в них «пучковость» наследст-

венных заболеваний. Родословные, собранные в это время, использовались ученым в многочисленных книгах. Уже в 1925 году он опубликовал труд «Наследственные болезни нервной системы».

Генетическую тематику С. Н. Давиденков разрабатывал более 30 лет. В каждой его публикации прослеживалась идея применения новейших достижений экспериментальной генетики в решении медицинских проблем. Его книги и статьи поражают образностью и точностью формулировок. Как мне рассказывали очевидцы, имевшие счастье посещать его лекции и доклады, он был блестящим лектором и педагогом.

В медицинской генетике Сергей Николаевич прошел путь от простого изучения отдельных форм наследственных болезней до разработки эволюционно-генетических проблем. Ученый привнес в невропатологию точные методы генетики, постоянно пересматривая понимание наследственных болезней с точки зрения достижений экспериментальной генетики.

Будучи по природе глубоко любознательным и одаренным человеком, он интуитивно подметил параллелизм между клинической и генетической характеристиками форм: за фенотипическим (клиническим) сходством Сергей Николаевич впервые в мировой медицине увидел биологическое различие и, таким образом, по существу, первым отчетливо сформулировал принцип генетической гетерогенности (подразделенности). Пользуясь строгим генетическим анализом и обладая необыкновенной клинической эрудицией, он показал неоднородность ряда наследственных болезней (всего им открыто около 30 новых форм).

Мы еще не раз обратимся в своем рассказе к имени этого ученого — столь велик его вклад в клиническую генетику. Мне бы хотелось здесь только подчеркнуть такой подвижнический факт в его биографии: одну из своих книг, глубоко теоретическую («Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии»), он наряду с обширной врачебной деятельностью написал во время ленинградской блокады.

Итак, с начала широкого клинического изучения болезней прошли десятилетия. Генетика достигла молекулярного уровня, медицина тоже. Наследственные болезни в 50-х годах все чаще и чаще становятся объектом

глубокого изучения. Уже возникла острая необходимость в изучении патогенеза (под патогенезом понимается механизм развития заболевания). Ибо, если пусковой крючок спущен, то знать, как произойдет выстрел, как полетит пуля, как она поразит цель, просто необходимо. По аналогии с вышеупомянутыми процессами развиваются и генетические события. И если мутация произошла и мутантный ген (аллель) стал вырабатывать не тот, а измененный продукт, то неплохо бы знать, какие именно события и когда произойдут, прежде чем разовьется конечный признак или состояние организма, то есть наступит болезнь.

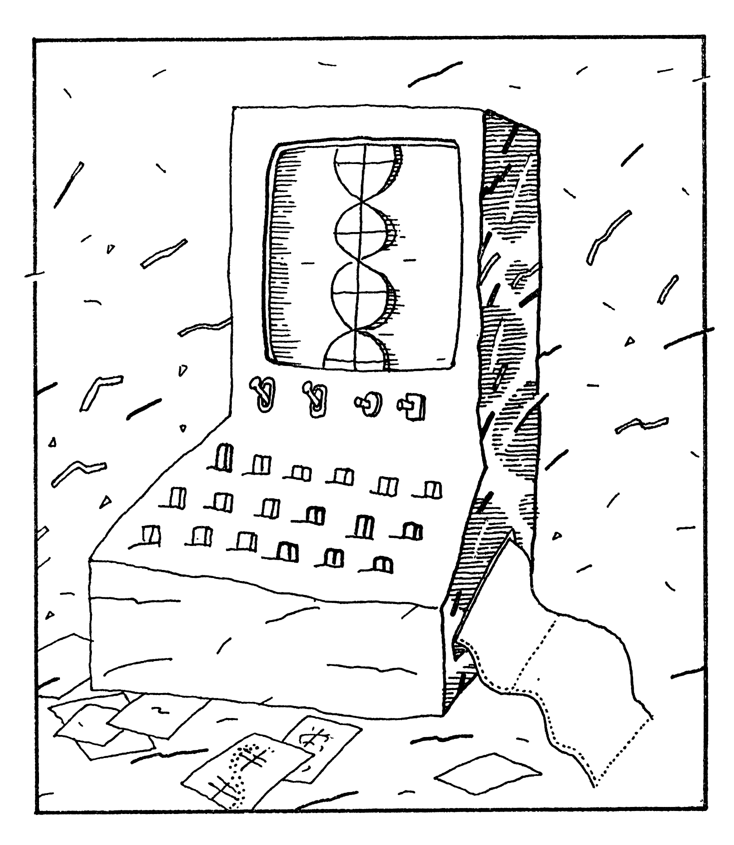
Оказалось, к сходной клинической картине могут вести разные звенья наследственных нарушений, то есть разные мутации. Но это значит, что с генетической точки зрения речь идет о разных заболеваниях. Подобные случаи называют генокопиями. Их надо отличать от фенокопий, под которыми понимают ту же клиническую картину, как и при наследственной болезни, но вызванную действием внешнего фактора во время внутриутробного развития (тератогенного).

Когда данных о генокопиях в разных группах болезней стало накапливаться все больше и больше, появилась потребность в их обобщении. Эту гигантскую работу проделал крупный американский генетик Виктор Маккьюсик.

Несколько слов о В. Маккьюсике. Врач по образованию и, пожалуй, по призванию, он специализировался после окончания медицинской школы (института) в области кардиологии и к 35 годам стал одним из авторитетных кардиологов США. Одновременно он заинтересовался генетикой человека и наследственными болезнями, увлекаясь этим направлением все больше и больше. Да и в своей врачебной практике ему нередко приходилось лечить и консультировать больных с наследственными кардиологическими формами (болезни соединительной ткани, пороки сердца, аритмии и т. д.). В больнице Университета Джона Гопкинса (г. Балтимор, штат Мэриленд) он вел поликлинический прием больных с хроническими заболеваниями. Среди его пациентов оказалось немало лиц с наследственной патологией разных систем организма. Набирался богатейший клинический материал, который он пополнял за счет

консультаций в других больницах. Кроме того, им организовано обследование амишей, живущих изолированно в штате Пенсильвания. Так на основе клинических сопоставлений и генетического анализа родословных созревала идея о генетической гетерогенности наследственных болезней.

Но еще более значимым в научной биографии В. Маккьюсика стало своевременное использование ЭВМ для развития медицинской генетики. Сначала в памяти компьютера хранились рефераты статей и результаты проделанной работы, а потом машина была использована для составления каталога наследственных признаков человека. Генетики уже нуждались в хорошей систематизации данных. В. Маккьюсик со своими



коллегами постоянно пополнял и уточнял сведения о наследовании признаков и болезней. Сразу была разработана система, позволяющая не только пополнять, но и совершенствовать каталог. На основе компьютерной каталогизации наследственных признаков человека В. Маккьюсик в 1968 году издает книгу «Менделирующая наследственность у человека. Каталог аутосомно-доминантных, рецессивных и Х-сцепленных признаков». За прошедшие 20 лет она претерпела восемь изданий. Третье издание было переведено на русский язык под названием «Наследственные признаки человека».

Сравнение первого и последнего (восьмого) изданий показывает, какой стремительный прогресс происходит в генетике человека. Понятно, что использование компьютеров (а США значительно опережали и до сих пор опережают другие страны в развитии этой техники) значительно помогло В. Маккьюсику, но, согласитесь, не в одной технике дело. Иной ученый так оснастится аппаратурой, что потом не знает, что с нею делать, и в качестве основных своих достижений при посещении лабораторий коллегами рассказывает о приобретенном оборудовании.

Феноменальная память и работоспособность В. Маккьюсика поражают. Он непрерывно и упорядоченно трудится. Причем везде. Мне приходилось встречаться с ним у него на работе и дома, у меня на работе и дома, на конференциях и конгрессах в Париже, в Вене, в Западном Берлине. Это человек постоянно работающий, делающий пометки в записной книжке, что-то спрашивающий и рассказывающий о новинках, фотографирующий и всегда присылающий фотоснимки. Он всегда обаятельный и внимательный к окружающим, ходит с большим портфелем, набитым книгами и журналами, которые обязательно просматривает или прочитывает до следующего дня. (Кстати, такая же привычка была у Николая Ивановича Вавилова.) Систематичности в работе он, как мне сам признался, не нарушал никогда. Уставшим я его тоже не видел. Природа ли его одарила такими качествами, сформировало ли воспитание, а может, он сам себя таким «сделал»? Скорее всего и то, и другое, и третье.

Но вернемся к генетической гетерогенности наследственных болезней. На основании обширных собствен-

ных исследований и обобщений В. Маккьюсик сформулировал следующую гипотезу. *Большая часть генных наследственных болезней, клинически описываемых в пределах одной формы, являются на самом деле группой болезней, сходных по проявлениям, но обусловленных разными аллелями или мутациями в разных генах.* Он назвал эту гипотезу «принципом генетической гетерогенности наследственных болезней». Как я уже говорил, предвидел эту характеристику наследственных болезней еще С. Н. Давиденков. Однако разработать ее не позволил ему уровень развития генетики и медицины того времени. Этот принцип (или гипотеза) на протяжении последних 15 лет оказал большое и плодотворное влияние на расшифровку генетических причин многих наследственных болезней.

Что ж, наука не раз и не два убеждала нас в том, что правильно сформулированная гипотеза оказывает ускоряющее влияние на раскрытие закономерностей. Правы те, кто говорит, что лучше работать с плохой гипотезой, чем совсем без нее. Чтобы в том удостовериться, обратимся к некоторым коллагеновым наследственным болезням, нарушающим образование коллагена, и посмотрим их генетическую подразделенность.

Все эти болезни характеризуются нарушением свойств соединительной ткани, потому что коллаген является одним из главных ее компонентов. Представим себе, что изменен один из генов, контролирующих синтез коллагена (всего их несколько типов). В зависимости от того, в каком гене и какая мутация произошла, это приведет либо к одной из четырех форм несовершенного остеогенеза (повышенная ломкость костей), либо одной из форм синдрома Элерса-Данло (повышенная подвижность суставов и растяжимость кожи), или синдрома Марфана (подвывих хрусталика, аневризма аорты). Но коллагеновые нарушения могут быть связаны не только с синтезом коллагена, но и с его деградацией (распадом) на внеклеточном уровне. И такие наследственные болезни тоже есть.

Как видите, медицинская генетика перевела простое понятие «наследственные болезни соединительной ткани» в точные генетические формы. При этом для каждого заболевания установлена причина, то есть мутация на уровне гена.

Генетическая подразделенность (гетерогенность) причин заболеваний характерна для каждой группы наследственных болезней. Чем подробнее изучается группа, тем больше в ней обнаруживается генетическая гетерогенность. Возьмем, к примеру, группу болезней, внешние проявления которых — низкий рост человека. Это могут быть по меньшей мере две группы заболеваний: или первичные нарушения костной системы, или результат гормональных изменений. Еще в начале прошлого века было предложено всех низкорослых людей «разделить» на карликов (с диспропорциональным телосложением) и на лилипутов (с нормальными пропорциями тела).

Большая группа наследственных хондродистрофий (их несколько десятков) сопровождается изменениями в скелете (причем разными в разных его частях). Форм этих заболеваний несколько, и различаются они между собой в зависимости от того, в каких костях, на какой стадии образования кости проявляется патологическое действие мутантного гена. Ведь низкий рост, обусловленный костными изменениями, может быть не только при хондродистрофиях, но и при наследственных болезнях обмена веществ — мукополисахаридозах (их тоже описано 18 форм). Эти болезни по своему патогенезу и характеру костных изменений ничего общего не имеют с хондродистрофиями, потому что их развитие обусловлено мутационными изменениями совсем в других генах.

Низкий рост может быть обусловлен не только костными, но и гормональными нарушениями. В этих случаях речь идет о лилипутах, то есть о низкорослых людях с нормальными пропорциями скелета. Как известно, в организме есть гормон роста, синтез которого контролируется несколькими генами. Мутации в этих генах приводят к резкому замедлению роста. Если речь идет только о нарушении синтеза гормона роста, то такие больные способны иметь детей.

Но есть и другие формы наследственной гормональной недостаточности, тоже приводящей к низкому росту. Для них характерно нарушение нескольких эндокринных функций, в том числе страдает репродуктивная функция. Такие больные не могут иметь детей.

У читателя может возникнуть вопрос: а для чего,

собственно, понадобилось делить заболевания на группы, а в них еще отыскивать новые формы? Во-первых, для того, чтобы понять сущность заболевания и механизмы его развития. Во-вторых, это необходимо для профилактики заболеваний в потомстве, если такие люди придут посоветоваться к врачу о прогнозе здоровья будущих детей. И в каждом случае надо доискиваться до первопричины, а первопричиной для наследственных болезней является мутация. К сожалению, большая часть патологических мутаций еще не известна, значит надо делать все больше открытий и изучать их все глубже и глубже.

Алкаптонурия как заболевание была описана еще в XVI веке. Основной симптом ее у детей — потемнение мочи на воздухе. На пеленках остаются темные, неотстирывающиеся пятна. В XIX веке была расшифрована причина потемнения мочи, а в самом начале XX века А. Гаррод заподозрил наследственную природу заболевания и, исходя из соотношения здоровых к больным как 3 : 1, оценил это как расщепление рецессивного признака в потомстве (мы уже упоминали об этой работе в главе 4). Потемнение мочи у больных обусловлено окислением гомогентизиновой кислоты (ранее названной алкаптоном, отчего и происходит название болезни). Причина накопления гомогентизиновой кислоты — неправильное превращение аминокислоты тирозина. Следовательно, алкаптонурия — это наследственная болезнь, вызванная врожденным расстройством обмена веществ. А он — уникальный, взаимосвязанный и взаимообусловленный процесс, с помощью которого организм синтезирует всевозможные соединения, необходимые для его жизнедеятельности, и разрушает, трансформирует уже существующие. В уникальном природном аппарате ферментаторе — человеческом организме — аминокислота должна пройти целую серию превращений. Нормальный ген отвечает в организме за то, чтобы распад тирозина происходил согласно установленным природой правилам (шесть катализируемых ферментами стадий) до конца.

Но то у людей, генотип которых представлен по этому ферменту двумя или одним нормальным геном. У больных же, унаследовавших два рецессивных гена алкаптонурии, нормальный цикл превращения тирози-

на нарушен. В детстве общее состояние не нарушается. К сожалению, и диагноз редко ставится на первом году жизни, поскольку состояние здоровья ребенка не внушает опасений. На потемнение мочи, как правило, не обращается внимание. Однако продукты окисления гомогентизиновой кислоты к 20—40-летнему возрасту (у разных больных по-разному) начинают откладываться в сердечной мышце, клапанах сердца, хрящах, почках, печени и других органах, богатых соединительной тканью. Со временем начинается деформация суставов (из-за поражения хрящей, как бы пропитанных продуктами окисления) и даже развиваются анкилозы (неподвижность суставов). Отложение пигмента в сердечной мышце приводит к инфаркту миокарда.

Таким образом, весь путь развития этого заболевания на биохимическом уровне теперь расшифрован. Это один из примеров, какими могут быть и должны быть представления о наследственных болезнях. В этом случае патогенез развития недуга прослежен от первичного нарушения работы гена до клинических проявлений.

В одной из глав этой книги мы уже познакомились с типами мутаций. И знаем, что изменения наследственных структур могут произойти не только на уровне гена, но и хромосомы и даже набора хромосом. Нетрудно догадаться, что и наследственные болезни могут быть обусловлены не только генными мутациями, примеры которых уже были разобраны выше.

Болезни, которые вызываются изменением структуры или числа хромосом, называют хромосомными. Термин «хромосомные болезни» стал употребляться только с 1959 года, когда была открыта хромосомная этиология болезни Дауна, а затем и других болезней. Здесь следует отметить, что клиническое описание ряда хромосомных болезней как самостоятельных нозологических единиц было сделано задолго до расшифровки их этиологии.

В 1866 году (снова эти 60-е годы прошлого столетия!) английский врач Лангдон Даун выделил одну из форм идиотии в самостоятельную клиническую форму (ее поэтому и стали называть синдромом Дауна). Природа болезни очень долго не поддавалась расшифровке, хотя врожденный характер идиотии ни у кого не вызывал сомнений. Какие только гипотезы ни выдвигались

для ее объяснения. И лишь в 30-х годах нашего века несколько ученых высказали мысль о возможной хромосомной природе заболевания.

К этому времени полностью утвердилась хромосомная теория наследственности, и у экспериментальных генетических объектов были получены многочисленные хромосомные и геномные мутанты. Однако методы изучения хромосом человека были тогда еще далеки от совершенства, так что расшифровка этиологии болезни Дауна, несмотря на правильную концепцию, стала возможной только после 1956 года, после того, как было определено число хромосом в клетках человека.

Как уже упоминалось в одной из предыдущих глав, к открытию хромосомных болезней шли одновременно несколько ученых (в том числе английские), но финиша, как известно, первым достигает быстрее идущий. С той поры начался период изучения нового вида патологии у человека. Неудивительно, что возникший интерес к хромосомной патологии на первых порах сопровождался «ливнем» публикаций, подтверждающих уже открытые болезни. Одновременно стали расширяться границы использования хромосомных анализов. Если вначале их проводили только у больных детей с неясной этиологией заболевания, то за какие-то два-три года контингент обследуемых расширился (эндокринные нарушения, умственно отсталые дети, дети с врожденными пороками развития, женщины с нарушениями репродуктивной функции и т. д.).

При этом довольно скоро выяснилось, что хромосомные аномалии играют важную роль в патологии человека. Особенно высокая частота таких нарушений регистрируется при самопроизвольных абортах и выкидышах. На ранних стадиях прерывания беременности (4—8 недель) более половины случаев связано с хромосомными и геномными мутациями у эмбриона. В последующие сроки частота меньше, но в среднем для всех сроков хромосомные аномалии в 40—45 процентах случаев являются причиной прерывания беременности.

Объясняется это просто. Природа эволюционно выработала механизм защиты своих творений путем прекращения развития: если появляются серьезные нарушения генетического аппарата, такой организм из «игры» выключается.

Один вопрос, однако, остается неясным до сих пор: чем объяснить такую высокую частоту возникновения хромосомных аномалий при образовании зародышевых клеток? Мы с вами уже говорили, насколько совершенен этот механизм, как он четко работает, охраняя жизнь от гибели, а вот на уровне хромосомных и геномных допускает довольно много мутаций, здесь что-то не срабатывает. На основании многочисленных цитогенетических обследований эмбрионов, плодов, мертворожденных, живорожденных, в том числе выполненных и в нашей стране, были сделаны расчеты частоты гамет с хромосомными аномалиями. Большинство авторов сходится во мнении, что измененное число хромосом или нарушенную их структуру имеют не менее 8—10 процентов гамет. Большая часть их, конечно, «отсекается» уже в процессе оплодотворения, и лишь небольшое количество все же «проскакивает» дальше. Зародыш начинает развиваться, происходит его имплантация в матку, а далее, по ходу беременности, может произойти спонтанное прерывание за счет гибели такого аномального зародыша или плода. Но далеко не во всех случаях. Вот почему и возможно рождение ребенка с хромосомной болезнью.

Общая частота рождения детей с хромосомными болезнями составляет примерно на одну тысячу новорожденных — пять. Наиболее частые болезни — это болезнь Дауна (одна на семьсот), синдромы с аномалиями по половым хромосомам (один на пятьсот — один на три тысячи). Однако если обследовать детей с множественными врожденными пороками развития, то среди них уже 15 процентов окажется с хромосомными нарушениями. Таким образом, несмотря на, казалось бы, большой «отсев» мутантных зародышей и плодов, хромосомные аномалии вносят, к сожалению, существенный вклад в патологию новорожденных.

Итак, судьба нашего здоровья во многом определяется генами и хромосомами. И какими сочетаниями генов каждого человека природа распорядится, с такими он и живет. Среди многообразия генов могут быть и те, что ведут к талантливости или гениальности, и те, что ведут к наследственным болезням. Однако наследственные болезни, если можно так сказать, в чистом виде — это еще не все, что может передать нам приро-

да с генами. Помните, в начале главы разговор мы начали с классификации причин заболеваний. При этом отметили, что есть еще болезни, возникающие в результате взаимодействия наследственности и среды. Их называют болезнями с наследственным предрасположением. Что же это за группа и как ее можно выявить в условиях современного здравоохранения?

Врачи давно подмечали «накопление» некоторых заболеваний среди близких родственников. Еще в конце прошлого века в клинике знаменитого русского терапевта профессора А. А. Остроумова врачи изучали роль наследственности в возникновении внутренних заболеваний. Интуиция не подвела руководителя клиники. В начале XX века он сформулировал положение о болезнях с наследственным предрасположением. Интересно сейчас познакомиться с работами его сотрудников. Например, в 1898 году была опубликована книга Н. Кабанова «Роль наследственности в этиологии болезней внутренних органов». Может, что-то покажется нам наивным в этой книге, что-то неясным и с генетической, и с терапевтической точек зрения. Однако врачи подметили основную идею о роли наследственности в происхождении внутренних болезней. Больше того, доказали необходимость семейного анализа. В последующем такой подход был разработан в деталях в виде клинико-генеалогического метода. Что же касается некоторых неточностей, то надо считаться с тем, что в это время еще не были переоткрыты законы Менделя, а представления о механизмах передачи наследственных признаков были очень запутанные.

Конечно, с позиций современного медицинского генетика не трудно заметить своеобразную отягощенность семей по таким заболеваниям, как ишемическая болезнь сердца, гипертония, язва желудка и 12-перстной кишки, диабет и многие другие. Действительно, применение клинико-генеалогического метода (а исследованы по каждому заболеванию тысячи семей) позволяет увидеть разницу в частоте повторных случаев сходных болезней среди кровных родственников по сравнению с частотой болезней в общем населении. На этой основе судят о степени наследственного предрасположения.

Естественно, при этом надо вычленить роль общих факторов среды. Ведь в конкретной семье они более

сходные, и заболевание может возникнуть от сходных бытовых условий или семейной профессии. Созданы даже соответствующие математические модели для оценки роли наследственности в развитии заболевания с учетом всех особенностей (или тонкостей) клинико-генеалогического метода. Теперь это все учитывается.

История расшифровки механизма развития болезней с наследственным предрасположением в значительной мере опирается на близнецовый метод. В конце 20-х годов началось его широкое применение в медицинской генетике. Смысл его вот в чем.

Близнецовая пара обследуется на наличие заболевания у обоих близнецов. Если они оба страдают заболеванием, то такая пара называется конкордантной (от английского concordant — согласный, согласующийся), если только один — то дискордантной. Если причина заболевания строго генетическая (наследственные болезни), то пары монозиготных близнецов будут почти всегда конкордантные, а пары дизиготных близнецов — и конкордантные, и дискордантные (как в семье из двух детей).

Возьмем другую группу причин заболевания — сугубо внешних (ожоги, травмы). В этом случае конкордантность (совпадение диагнозов) будет одинаковой среди моно- и дизиготных близнецов. Если в происхождении болезней играет роль и внешняя среда, и наследственность, то конкордантные пары среди монозиготных близнецов будут встречаться чаще, чем среди дизиготных. И чем выше роль наследственности, тем чаще.

Таким образом, если сравнить частоту конкордантных пар среди монозиготных близнецов (у них ведь одинаковая наследственность) и дизиготных (у них только 50 процентов общих генов), то вполне можно составить представление о вкладе наследственности в развитие заболевания. При этом получают суммарную оценку (конечно, ориентировочную) доли влияния как факторов генетической природы, так и внешней среды на возникновение болезней.

Замечено, что во всех случаях конкордантность монозиготных близнецов превышает таковую близнецов дизиготных. Однако для разных заболеваний эта разница сильно колеблется. Если для одних болезней (на-

пример, злокачественные опухоли в целом) она небольшая, то для других (сахарный диабет, псориаз) — значительная.

Большой вклад в разработку близнецового метода выяснения роли наследственности в происхождении заболеваний внесли сотрудники медико-биологического института в Москве (в последующем переименованного в медико-генетический). Возглавлял его талантливый генетик профессор С. Г. Левит, который во главу тематики института ставил не редкие наследственные заболевания, а широко распространенные, обосновывая это предпочтение практической потребностью.

Внимание к близнецовому методу в тот период было оправдано, поскольку он давал более реальные количественные представления о соотносительной роли наследственности и среды, нежели клинико-генеалогический анализ. В этом институте велись и серьезные теоретические разработки, в том числе именно в нем выполнены и первоклассные цитогенетические исследования. Как уже упоминалось выше, медико-генетический институт был закрыт в 1937 году, а профессор С. Г. Левит был снят с работы, арестован и расстрелян. Естественно, все образованные медицинские генетики были лишены возможности работать в своей области. Медицинская генетика начала возрождаться в нашей стране только через 25 лет.

Мне повезло в том, что в 60—70-х годах я общался (а во время общения и учился) с несколькими учеными, работавшими в медико-генетическом институте. Среди них были М. С. Навашин, С. Н. Ардашников, И. А. Рывкин, Р. П. Мартынова, А. Г. Галачьян. Все они были не только высокообразованными учеными, но и преданными медицинской генетике, как говорится, до мозга костей.

Болезни с наследственным предрасположением (их называют еще мультифакториальными) определяются множественными генами, каждый из которых скорее нормальный, нежели патологический. Условно патологической является, пожалуй, их комбинация, а свое патологическое действие (или проявление) эта группа генов осуществляет во взаимодействии с определенными факторами внешней среды.

Нетрудно догадаться, что группа мультификатори-

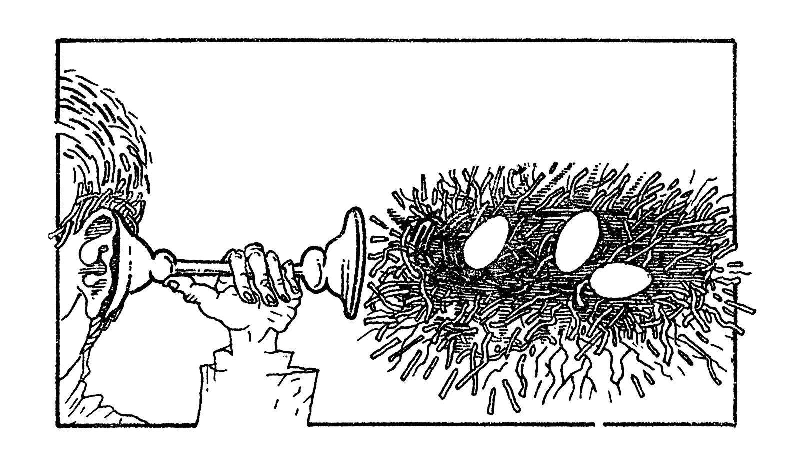
альных болезней очень разнообразна. Вместе они составляют примерно 90 процентов всех хронических неинфекционных болезней. Это шизофрения, атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, глаукома, псориаз, сахарный диабет и многие другие.

Одних перечисленных названий достаточно, чтобы понять, как важна эта проблема и, разумеется, насколько она трудна. Ведь любая из них — это широкий диапазон их проявления: от слабых, так называемых субклинических форм до тяжелейших инвалидизирующих страданий. Именно в силу такого широкого клинического полиморфизма перед врачами-генетиками всегда стоит трудноразрешимый вопрос: не соединены ли по незнанию несколько болезней в одну или действительно одна болезнь полиморфна в проявлении. Ведь исходно можно предполагать большую генетическую гетерогенность (подразделенность) таких болезней.

В то же время разнообразна и генетическая основа протекания каждой болезни, поскольку любой организм индивидуален с генетико-биохимической точки зрения. Этим как раз и объясняются вариации проявления болезни даже в одной семье (возраст начала заболевания, динамика его развития, симптоматика и степень проявления и т. д.). Как видите, многообразие человека проявляется и в этом.

Но что может дать расшифровка и уточнение механизмов взаимодействия внешних и наследственных факторов для практической медицины?

Очень многое. По крайней мере профилактике заболеваний и укреплению здоровья. Ведь подобно тому, как квалифицированная консультация врача-диетолога позволяет человеку придерживаться строго индивидуализированной диеты, так и консультация врача-генетика позволит в будущем обоснованно «составить» образ жизни пациента, исключив из среды неприемлемые для него факторы.



Глава 10
НАША СУДЬБА — В НАШИХ РУКАХ

Вот и добрались мы с вами, читатель, до весьма грустного вывода: наследственных болезней много (да и суммарно встречаются они нередко), большинство из них пожизненны и тяжелы. С ними связано горе, страдания. Так что же, безысходность?

Ни в коем случае. И наш разговор в этой ситуации как раз и пойдет о том, как современные научные достижения, особенно прогресс генетики человека, позволяют изменить судьбу человека или семьи, казалось бы, самой природой обреченных на наследственную болезнь.

Другими словами, задумаемся сообща: а нет ли в наших руках хоть какой-то возможности влиять на нашу наследственность?

Предварительно несколько слов об истории вопроса и общем взгляде на наследственную патологию. Тяжесть ее форм, как вам уже известно, варьирует. Значит, сама постановка вопроса о том, что все наследственные аномалии — это болезни, весьма условна. Резкая форма близорукости, например (она чаще всего наследственного характера), вела почти к смертельному исходу в первобытном обществе. Близорукие люди наверняка не могли себя прокормить, уберечься от зверя и т. д., но со временем их стало кормить и всячески поддерживать общество. Ну а теперь близорукость ис-

правляют очками, контактными линзами, насечками на роговице, нанесенными либо алмазным ножом, либо лазером. Патологический эффект этой мутации исчез.

Вот почему, говоря об условности патологического характера мутаций у человека, невольно вспоминаешь слова крупнейшего английского генетика и биохимика Джона Холдейна: «Какова функция гена гемофилии? Сегодня мы говорим, что он не способен выполнить свою нормальную и необходимую функцию. Но через тысячу лет наши потомки, быть может, скажут: «Функция этого гена состоит в том, чтобы препятствовать быстрому свертыванию крови. Это создает некоторые неудобства в первое столетие человеческой жизни, но оказывается весьма ценным при пересадках сердца, а в операциях такого рода люди нуждаются обычно после стапятидесятилетнего возраста».

Естественно, чем выше уровень жизни, более развиты общества и медицинская помощь, тем более условным будет характер многих наследственных отклонений в здоровье человека. Медицинская генетика должна отбрасывать сомнительные концепции обреченности наследственных больных. Развиваясь в русле истинной медицины, она ищет и находит способы помочь людям, страдающим наследственными заболеваниями, чтобы сделать их полноценными членами общества.

Разумеется, к современным методам помощи больным с наследственными заболеваниями врачи и общество пришли не сразу. Сложность взаимосвязей биологического и социального как в историческом, так и в индивидуальном развитии человека не раз приводила к неправильным социальным выводам, созданию объективно ложных и вредных учений и даже основанию расистских идей.

Здесь нельзя обойти молчанием евгенику. Однако справедливости ради надо сказать, что евгеника (от греческого eugenes, то есть хорошего рода, породистый) обязана своим рождением отнюдь не мракобесию. У ее истоков стоял крупный английский биолог Фрэнсис Гальтон, по словам К. А. Тимирязева, «один из оригинальнейших исследователей и мыслителей». Считается, что сама идея евгеники возникла у Ф. Гальтона под влиянием трудов Ч. Дарвина, двоюродным братом которого он был. Именно Ф. Гальтон, собрав и проанализи-

ровав данные о наследственности большого количества семей, неопровержимо доказал, что в процессе развития психических способностей играют роль не только условия среды (воспитание, обучение), но и наследственные факторы.

Так вот, в 1883 году Ф. Гальтон впервые заявил миру о евгенике — науке, которая, по глубокому убеждению ученого, должна улучшить человеческий род. Евгенике будто бы предстояло пройти три этапа развития.

Первый — изучить наследственность человека.

Второй — распространить полученные знания и применить их практически, включая введение специальных ограничений в институте брака, направленных на то, чтобы оградить «человеческую породу» от дурной наследственности.

На третьем этапе, считал основатель евгеники, надобность в каких-либо законах уже отпадет, ибо «хорошо образованные и сознательные члены общества сами будут регулировать свое воспроизводство».

Рекомендации Ф. Гальтона были просты: людям следует не столько избавляться от патологических генов, сколько повышать в человеческих популяциях количество здоровых генов, генов талантливости и гениальности. Как же добиться этого?

Путь один: преимущественное размножение более одаренных людей (что должно быть закреплено законом). Не случайно же свои доклады по евгенике Ф. Гальтон, как правило, читал не врачам, а социологам. Его идеи и помыслы нашли вскоре самое широкое распространение.

Подлинный расцвет евгеники пришелся на первые десятилетия XX века. К этому времени, например, в университетах и колледжах США было уже более 60 кафедр по евгенике. В Америке и в Европе иногда вводились ограничения для желающих вступить в брак или проводилась стерилизация отдельных лиц (главным образом преступников). Насколько массовым был поход за улучшение «породы» человека, можно судить по тому, что законы, связанные с этими мероприятиями, были приняты в 20 штатах США. Здесь комиссии, в которые входили врач (чаще всего знакомый с генетикой лишь понаслышке), представители суда и «общественности», обладали правом ни много ни мало, как решать,

может тот или иной человек иметь ребенка. А по сути дела, решать судьбу семьи и ее будущего.

Пережила увлечение евгеникой и наша страна. В 1918 году в Петроградском университете организуется первая кафедра генетики, которую возглавил талантливый ученый Ю. А. Филипченко. А через три года именно он стал во главе Бюро по евгенике, созданного в университете.

В Москве к этому времени широкую известность приобрела генетическая школа Н. К. Кольцова, а в 1921 году при Институте экспериментальной биологии Николай Константинович учредил Русское евгеническое общество, членами которого стали не только генетики, но и многие другие известные ученые и клиницисты — невропатолог С. Н. Давиденков, патологоанатом А. И. Абрикосов. Состоял в нем и нарком здравоохранения РСФСР Н. А. Семашко. Чем же объяснить столь чрезмерную приверженность к евгенике поистине выдающихся умов?

Тем, что все они верили в существование возможности улучшения природы человека, и прежде всего за счет уменьшения груза наследственной патологии. И хотя их взгляды не лишены некоторых ошибок, упрощений и противоречий, они, бесспорно, отличались научной строгостью и демократической, если можно так выразиться, интерпретацией фактов. Например, Н. К. Кольцов и Ю. А. Филипченко всегда подчеркивали значение социальной среды для проявления творческих способностей человека и полностью отвергали насильственный путь улучшения его природы. Н. К. Кольцов писал в 1923 году: «Современный человек не откажется от самой драгоценной свободы — права выбирать супруга по собственному выбору, и даже там, где существовала крепостная зависимость человека от человека, эта свобода была возвращена рабам ранее отмены всех других нарушений личной свободы». И далее: «Но мы не можем ставить опытов, мы не можем Нежданову заставить выйти замуж за Шаляпина только для того, чтобы посмотреть, каковы у них будут дети».

В 1929 году Н. К. Кольцов ввел в генетику новое понятие — «евфеника». Так он назвал учение о хорошем проявлении наследственных задатков и написал под таким названием статью в Большую медицинскую эн-

циклопедию (первое изд.). Евфеника, по его замыслу, должна была изучать те условия среды, которые способствуют проявлению положительных наследственных свойств и подавлению отрицательных.

Кстати, в наши дни о необходимости развития подобного направления в исследованиях и под таким же названием говорит, ссылаясь на достижения современной молекулярной биологии, и нобелевский лауреат, американский генетик Джошуа Ледерберг, с которым мне доводилось встречаться. Нужно сказать, что, узнав о работах Н. К. Кольцова, он очень ими заинтересовался и, как мне показалось, даже несколько огорчился, что не знал о них до нашей беседы.

В общем, советская медицина тоже отдала дань евгенике, но примерно с 1925 года интерес к евгеническим исследованиям в стране начал снижаться. Аналогичная картина наблюдалась и в других странах, кроме Германии, где евгеника (там ее называли «расовой гигиеной»), мало-помалу теряя научные черты, вырождалась в печально знаменитую расовую теорию, ставшую основой геноцида, осуществляемого в невиданных масштабах гитлеровским фашизмом.

Но вот прошли годы... сгинули в небытие и фашизм, и Гитлер, и вновь начали всплывать на поверхность истории «генетические» направления, которые можно объединить под общим названием «неоевгеника». Сторонники этих направлений пытаются использовать последние достижения современной генетики и молекулярной биологии для создания людей, обладающих сверхвозможностями. Например, способных жить на Луне. Обобщая неоевгенические проекты, академик И. Т. Фролов пишет о них: «Неоевгеника, как и вообще всякие евгенические проекты, в значительной степени пытается найти научную и эмоционально-личностную опору в идее о «всепоглощающей» заботе о человеке и человечестве, их достоинстве и свободе, их будущем. Предполагается при этом, что человек, подвергшийся воздействию евгенических мер («позитивной» евгеники), будет лучше соответствовать своей сущности. Он, если воспользоваться классификацией Г. Меллера, будет обладать в физическом отношении более крепким здоровьем, в умственном — более сильным, глубоким и творческим интеллектом, в моральном — большей теплотой,

более искренним сочувствием к людям и коллективистскими наклонностями, в отношении восприятия — более богатым пониманием и более адекватным его выражением.

Характерно, что неоевгеника делает больший, чем это было в старой евгенике, упор на средства реализации своих проектов, на их моральность, нравственную допустимость. Речь идет, как правило, о «благородной человеческой форме евгенизма» (П. Тейяр де Шарден), которая будет применяться постепенно, в перспективе столетий и на добровольной основе» (с. 281).

Как видим, и старая и новая евгеника не предлагают каких-либо практических мер по борьбе с наследственными болезнями. Больше того, под эгидой старой евгеники в Германии проводилась не только стерилизация, но и евтаназия (умерщвление) новорожденных. Первый официально разрешенный случай евтаназии осуществлен в 1936 году, а потом до 1945 года их зарегистрировано несколько тысяч. Под флагом же новой евгеники американским бизнесменом Р. Грэмом создан банк спермы выдающихся людей, в том числе лауреатов Нобелевской премии, для создания «суперлюдей». Нашли и женщин, согласившихся пойти на искусственное оплодотворение из этого банка, которые родили несколько детей. Однако дальнейшего развития столь «многообещающего» предприятия, к счастью, не произошло. Обследование детей показало, что ничего особенного в их развитии нет. Да и зачем ставить такие опыты. Природа их ставила. Изучайте детей гениев.

Как можно оценить подобные начинания евгеники? На мой взгляд, скажем, евтаназия — это такое извращение представлений о морали и врачебной этике, что даже говорить на данную тему не хочется. Хотя, признаюсь, мне не раз доводилось слышать, что подобный способ «очищения» людского рода был бы гуманен и по отношению к самим больным, и к их семьям. Да и мысль о банке спермы гениальных и суперталантливых людей тоже восторга не вызывает.

Эффективно противостоять подобного рода «философии» и основанной на ней практики способна лишь медицинская генетика, основной задачей которой является профилактика наследственных болезней. Медико-генетические подходы основываются как на достижениях

медицины, так и генетики. В рамках медицинской генетики разрабатываются методы диагностики, профилактики и лечения наследственных болезней, которые по мере прогресса сложились уже в определенную систему, состоящую из трех компонентов.

Наиважнейший из них — медико-генетическое консультирование. Впервые в мире оно было организовано в 1929 году на базе Института нервно-психической профилактики С. Н. Давиденковым. Это был первый шаг врача-генетика на пути советов семье и пропаганды медико-генетических знаний среди пациентов, составляющих, как мы сейчас говорим, «группу повышенного риска» с точки зрения наличия патологического гена.

Этот вид специализированной медицинской помощи находит все большее распространение и совершенствуется. И хотя методики, используемые для выявления скрытого носительства генов разными специалистами разных государств, несколько отличаются друг от друга, задача такого консультирования везде общая: распознав или обнаружив в родословной обратившихся за советом людей патологический ген, врач предупреждает об опасности, грозящей их потомству. А поскольку из года в год количество наследственных болезней, для которых возможно выявление скрытого носительства, увеличивается, то растет и эффективность самого консультирования.

Конечно, результативность его в первую очередь зависит от того, когда, в какие сроки и по какому поводу семья обратилась к генетику за помощью. Часто бывает, что муж и жена (самостоятельно или по совету доктора) приходят на медико-генетическое консультирование, уже имея в семье больного ребенка, а иногда и нескольких. Приходят, чтобы узнать, какая участь ожидает очередного малыша, если они решаются еще на одни роды, и насколько реальна новая угроза появления наследственной болезни. Такого рода консультирование специалисты генетики именуют ретроспективным. Думаю, что словечко «ретро» говорит здесь само за себя. Больной ребенок уже растет, и для него, для его здоровья все, как говорится, в прошлом.

Конечно, то, что супруги обратились к генетику перед тем, как решить судьбу следующей беременности, безусловно, правильно. Они получат здесь квалифициро-

ванный совет, воспользовавшись которым, смогут избежать новой беды. Однако было бы гораздо разумнее с их стороны обратиться к помощи медико-генетического консультирования еще до рождения первого ребенка, особенно если им были известны случаи наследственных заболеваний среди ближайших родственников. Болели, скажем, братья, сестры, в том числе и двоюродные.

Такое консультирование, осуществляемое до рождения, а еще лучше до зачатия ребенка, получило название проспективного, то есть опережающего. И опять должен оговориться: даже оно не исключает возможности появления на свет детей с наследственными отклонениями, поскольку возможность возникновения новых мутаций в родительских организмах практически непредсказуема. Не исключает, но, в случае выявления скрытого носительства «вредных» генов, предупреждает о грозящей опасности.

Вот почему более 100 функционирующих у нас в стране (при областных и республиканских больницах, различных научно-исследовательских институтах) медико-генетических консультаций, как правило, не пустуют. Более 100 тысяч семей в течение года приходят сюда, чтобы получить помощь и совет.

О результативности этих обращений можно судить по довольно впечатляющим цифрам: генетическое консультирование предупреждает рождение не менее пяти тысяч тяжело больных детей в год. Расчеты потребностей в медико-генетическом консультировании показывают, что в нем нуждаются около 300 тысяч семей. А консультируется, следовательно, в три раза меньше.

Вот каким колоссальным резервом в борьбе за здоровье населения обладает отечественное здравоохранение. Да будь участковые врачи, педиатры, гинекологи повнимательней к своим пациентам — и многие из них не миновали бы врача-генетика. А это значит, что оказалось бы возможным предотвратить рождение еще десяти тысяч инвалидов, на содержание каждого из которых государство затрачивает в год до полутора тысяч рублей.

Приведенные выше ориентировочные расчеты относятся к сегодняшнему уровню медицинского обслуживания и здравоохранения. Потребности в медико-генетиче-

ском консультировании могут измениться в ту или другую сторону, но не изменится главное — роль генетики в профилактике наследственных болезней.

Но оставим в стороне чисто экономический урон, связанный с неиспользованием возможностей медико-генетического консультирования, и посмотрим на проблему лишь с нравственной стороны. Как «оценить» счастье, навсегда покинувшее дома, в которых растут тяжелобольные? А душевные муки отцов и матерей, ежедневно, ежечасно изводящих себя раскаянием: если б знать... Да разве можно подсчитать весь урон, причиняемый в таких случаях моральному и материальному благополучию семей, а значит, и обществу?

Нельзя. Но предвосхитить можно и должно. К тому же не стоит забывать, что к бесспорным плюсам медико-генетического консультирования относится и выявление тех счастливых семей, которым оно снимает «вето» на дальнейшее деторождение.

Вот почему каждый врач, повторяю — каждый! — обязан знать принципы профилактики наследственных болезней. Знать и уметь применять их в своей практической деятельности. Этим, в частности, современный врач и отличается от своего коллеги XIX столетия. Причем по мере того, как содержание медико-генетического консультирования будет углубляться и совершенствоваться, а по своей форме этот вид медицинской помощи становится все более семейным, эффективность его увеличится.

В связи с этим мне хотелось бы затронуть вопрос о генетическом образовании, поскольку жизнь предъявляет сегодня высокие требования к врачам и научным работникам. Ни для кого так остро не ощущается необходимость генетических знаний, как для врачей. И здесь речь идет не только о биологических основах врачебного мышления, хотя, безусловно, это необходимейший элемент медицинского образования, но и о клинической генетике.

Прежде всего ощущается необходимость такого медико-генетического образования, которое позволяло бы успешно бороться с наследственной патологией. Ведь не существует специальности, где доктор не сталкивался бы в своей практике с наследственными болезнями. А раз так, то напрашивается вывод, подсказанный, с

одной стороны, требованиями современного здравоохранения, а с другой — состоянием отечественного медицинского образования, что студент должен получить основательные знания по общей генетике уже на первом курсе, затем на втором-третьем курсах понять, осмыслить значение наследственности в патологии и освоить общие принципы семейного (генеалогического) обследования больных. Тогда на последующих курсах он изучит, а не просто «пройдет» наследственные болезни. И, можете уж поверить моему собственному опыту, на последнем курсе ему окажутся по силам основы профилактики наследственных болезней.

К сожалению, преподавание генетики в медицинских вузах сейчас все еще далеко от той программы, которую я только что изложил. Но чем скорее этот порядок будет узаконен в медицинских вузах страны, тем лучше. Ведь студент, получающий образование сегодня, будет лечить нас, наших детей и внуков все ближайшие 30—40 лет, а к тому времени наследственная патология приобретет, в чем я нисколько не сомневаюсь, еще больший удельный вес среди всех прочих заболеваний. Вот почему мне хотелось бы со страниц этой книги обратиться к студентам-медикам и молодым врачам с призывом: не теряйте времени — изучайте генетику самостоятельно, не ждите, когда она будет включена в программу как обязательный предмет. Ибо не за горами время, когда без глубокого знания генетики, полученного в вузе и отшлифованного, углубленного повседневной практикой, ни педиатр, ни терапевт, ни окулист, ни другой специалист работать не смогут.

Однако качество и своевременность медико-генетического консультирования зависят не только от врачей. Здесь я должен сказать, что для достижения поставленной цели нам всем — и врачам, и пациентам — сообща придется преодолеть одну серьезнейшую преграду, не зарегистрированную ни одним документом, не числящуюся ни в одном справочнике и все же реально существующую (о чем я уже упоминал), в чем меня убеждает собственная консультативная практика.

Смысл этой «невидимой» миру преграды сводится к нередкому утаиванию супругами друг от друга наличия в их родословных наследственных, семейных заболеваний. Между тем члены семей, отмеченных передающи-

мися из поколения в поколение болезнями, не имеют на своей совести никаких грехов ни перед человечеством, ни перед обществом. Они никогда не совершали бесчестных проступков, и им нечего терзаться постигшей их беды. Как мы говорили раньше — это игра случая в поведении генов. Просто им никто не мог помочь раньше избавиться от «рока», поскольку медицина совсем недавно начала рассекречивать тайные механизмы многих наследственных болезней.

— Хороша же помощь, сводящаяся к рекомендации воздержаться от деторождения, — возможно, упрекнет меня здесь читатель. — Далеко не каждая семья может считать себя по-настоящему счастливой, будучи лишенной возможности иметь здорового ребенка!

Что же, согласен, возражение вполне обоснованное. Но ведь и медицинская генетика никогда не сводила проблему профилактики наследственных заболеваний лишь к ограничению деторождения.

Еще в самом начале 70-х годов на IV Международном генетическом конгрессе по генетике человека (Париж, 1971 г.) прозвучала идея о возможности внедрения в медицинскую практику дородовой диагностики наследственных болезней, ставшей сегодня вторым «краеугольным камнем» всей профилактической деятельности в этом направлении.

Разумеется, методы такого диагностирования «приживались» нелегко и не сразу. Во-первых, они и сами поначалу были не очень совершенными; а во-вторых, овладеть ими предстояло людям, довольно далеким от новых методов исследования. Взять хотя бы визуальное наблюдение плода через тонкий оптический зонд. Какие врожденные отклонения смог бы выявить врач, ведущий обследование, если не имелось даже приблизительного представления о том, как, в чем и в какие сроки эти нарушения можно обнаружить?

Так на повестке дня появилась проблема повышения квалификации специалистов, непосредственно работающих в практическом здравоохранении. Разумеется, любого медика можно научить определять по внешним проявлениям типичные наследственные аномалии у будущего ребенка. И когда новый метод дородовой диагностики уже начал внедряться, в гинекологических клиниках разных стран появился другой метод, кстати,

очень широко используемый сегодня, — ультразвуковой. Вместе с тем для диагностики некоторых болезней все еще сохраняется метод использования волокнистого оптического зонда с одновременным взятием крови из пуповины — так называемый кордоцентез — или биопсией маленьких кусочков кожи. И то, и другое акушеры делают прямо-таки виртуозно, без малейшего риска длч здоровья будущего ребенка.

Метод ультразвуковой диагностики очень быстро стал неотъемлемой частью медико-генетической помощи. Главное его достоинство состоит в массовости обследования и открывает уникальную возможность обследовать всех женщин на 18—23-й неделе беременности, то есть в те сроки, когда плод еще самостоятельно нежизнеспособен. А это немаловажно в случае, если возникнет необходимость прерывания беременности. Никакими отрицательными последствиями ни для беременной женщины, ни для плода ультразвуковое обследование не чревато.

Внедрение ультразвукового обследования всех беременных женщин уменьшило бы на 30 процентов частоту рождения детей с тяжелыми врожденными пороками. Такие дети рождаются примерно с частотой 3 на 1000, а ультразвуковая диагностика выявляет из каждой тысячи обследуемых одного больного ребенка.

Однако описанные выше примеры инструментального исследования состояния плода при всей их эффективности для некоторых форм недуга не решают проблемы в целом. Ведь многие наследственные болезни, особенно болезни обмена веществ, не имеют выраженных аномалий развития. Как же быть?

К счастью, описанные методы обследования сегодня не единственные: разработаны уже и лабораторные. Суть их в том, что на ранних сроках беременности (6—11 недель) берутся кусочки хориона (ворсинчатой оболочки плода). Попозже (15—17 недель) делают амниоцентез — прокалывают плодный пузырь и отсасывают небольшое количество амниотической жидкости, в которой есть слущенные клетки плода. Эти клетки в течение 2—4 недель выращивают в культуре на специальных питательных средах. Полученные тем или другим способом клетки плода подвергаются лабораторным анализам в зависимости от характера предполагаемой

болезни: биохимическому, цитогенетическому, молекулярно-генетическому, гисто-химическому и т. д.

Современные методы лабораторной дородовой (пренатальной) диагностики позволяют распознавать все хромосомные болезни и около 100 наследственных болезней обмена веществ, что составляет почти половину частот наследственной патологии. Таков уровень профилактики, обеспечиваемый наукой. Ну а на практике? Где как. Это зависит от уровня здравоохранения в первую очередь.

— Но ведь это колоссальная, неподъемная работа! — воскликнут организаторы здравоохранения и врачи-гинекологи по поводу введения ультразвукового обследования всех женщин и лабораторной пренатальной диагностики по показаниям.

Работа, конечно, большая, но не такая уж неподъемная. Ведь справились же мы в свое время с разработкой методики обследования на резус-фактор всех беременных, а сейчас на СПИД. Значит, нужно разрабатывать и методы диагностирования наследственных болезней, а также внедрять их в практику. Вопрос, разумеется, рассматривается пока что лишь в порядке постановки, а конкретные решения за организаторами здравоохранения.

Но, как говорится, лиха беда начало. Примеры есть. Необходимо улучшать и разрабатывать новые методы. И я нисколько не сомневаюсь в том, что придет время, когда практическая медицина будет обладать именно такими методами, позволяющими ей проводить самые массовые обследования беременных на выявление большинства наследственных заболеваний. Но это завтра. А как быть сейчас, сегодня?

Прежде всего надо начинать с обследования тех семей, где болезнь прослеживается в нескольких поколениях. И здесь медико-генетическое консультирование столь же необходимо, как и дородовая диагностика. Конечно, речь идет о консультировании прицельном, ориентированном на конкретную болезнь, поразившую семью или популяцию.

Ну а если все эти современные и суперсовременные методы дородовой диагностики устанавливают наличие наследственных пороков развития у плода и супругам рекомендуют прервать беременность, то означает ли

это, что они навсегда лишаются возможности иметь детей?

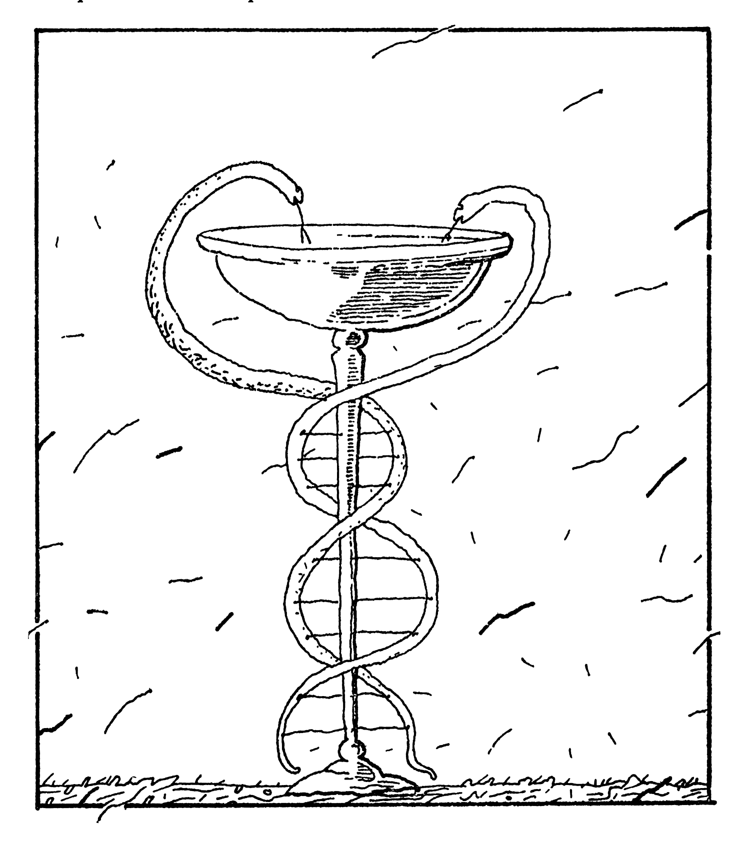
Такой вывод из всего сказанного вроде бы напрашивается сам собой. Но это ошибочный вывод. Последующие беременности, проходящие под контролем дородовой диагностики, могут оказаться вполне благополучными, и в семье появится здоровый малыш. Только какой по счету беременность окажется счастливой — не может сказать даже суперквалифицированный генетик. Ибо, как вы помните из предыдущих глав, формирование гамет непредсказуемо из-за вероятностного характера распределения хромосом при кроссинговере, а генетический аппарат человека, при всех его широчайших возможностях, не всесильный волшебник, а лишь хранитель и реализатор планов, запрограммированных природой. У нее же свои порядки и свои законы, неразумное изменение которых чаще всего чревато нежелательными последствиями.

Но кому именно показана дородовая диагностика? Такой вопрос уже звучал на страницах этой книги, однако в данном случае, учитывая всю важность обсуждаемой проблемы, его, как говорится, не грех и повторить.

Итак, ультразвуковой дородовой диагностике подлежат все беременные. Лабораторная же диагностика нужна, во-первых, женщинам старше 35—40 лет (для профилактики хромосомных болезней). Во-вторых, она рекомендуется также тем супружеским парам, у которых уже родились или могут (поскольку в семьях наблюдались наследственные отклонения от нормы) родиться дети с врожденными пороками развития, наследственными нарушениями обмена веществ, гемофилией, миопатией Дюшена и т. д. И наконец, в-третьих, врачу-гинекологу, под наблюдением которого находятся беременные, необходимо знать, что любые нарушения в протекании естественного, тысячелетиями шлифовавшегося природой процесса вынашивания матерью дитя, — патология. А значит, женщину, у которой нарушения наблюдаются, и ее супруга следует направить на генетическое консультирование. Думаю, что моим читателям и без дополнительных разъяснений понятно, насколько важно каждому врачу знать основы профилактики наследственных болезней.

Итак, допустим, что кому-то из читателей этой книги предстоит разрешить дилемму: иметь ребенка или нет? Дилемму трудную, поскольку в семье одного из супругов встречалась наследственная болезнь. Супругам это известно; они не могут не волноваться по данному поводу и потому приходят на медико-генетическое консультирование. Что же скажут им специалисты? Смогут ли рассеять тревогу? И что в таких случаях генетики предпримут в первую очередь?

Прежде всего составят и изучат родословные семей обоих супругов и постараются установить, какие именно наследственные болезни в них встречались. Иначе поступить нельзя, потому что здоровье и счастье будущего ребенка и проявление наследственных заболева-



ний у предков — два конца одной длинной родословной цепи, каждое звено которой — крепко-накрепко «соединенные» передающимися из поколения в поколение генами люди. И только на основе всех полученных данных врач рассчитает, сколь велик риск появления на свет малыша, отягощенного патологической наследственностью. Если он превысит 20 процентов, специалист предложит супругам серьезно подумать над тем, стоит ли рисковать, не лучше ли воздержаться от деторождения. Разумеется, если наследственное заболевание, угрожающее потомству, — недуг тяжелый. Если же семейный рок — болезнь средней тяжести, а риск ее проявления не превышает 10—20 процентов, то, всего вероятнее, посоветуют родить.

Ну, в самом деле, зачем отказываться от родительского счастья, если, как установлено, наследственность в данной родословной проявлялась отнюдь не в фатальных формах, а, скажем, в виде той же симфалангии (срастание фаланг, которой, как вам известно, был отмечен род рыцаря Тальбота). Уж поверьте мне, что ни счастью родителей, ни счастью будущего ребенка она не сможет помешать. Если же риск рождения больного младенца при выявленной наследственной аномалии не превышает и 10 процентов, то пришедшим на медико-генетическое консультирование просто-напросто объяснят необоснованность больших опасений и скажут: оставьте страхи.

Но есть ли, существует ли гарантия того, что все прогнозы врача-генетика сбудутся?

Должен сказать, что таких гарантий, к сожалению, не даст ни один медик на свете. И не потому, что наследственность семьи отмечена каким-либо особо тяжелым и трудно диагностируемым недугом, а потому, что каждая супружеская пара, в том числе и абсолютно здоровая, даже при нормально протекающей беременности рискует (на 3—4 процента) произвести на свет больного ребенка. Уж таков характер появления видоизменившегося в наши дни естественного отбора. Эволюция продолжается, природа все еще совершенствует свое любимое детище, оберегая его от вырождения, нередко вызывая при этом, увы, и спонтанное мутирование.

Лечить наследственную болезнь трудно, долго, да и

полное выздоровление редко когда наступает. Вот почему все-таки предпочтительней предвосхитить ее появление. Именно с такими намерениями и, разумеется, с надеждой на положительное заключение врача люди и приходят на медико-генетическую консультацию.

Так однажды на пороге моего кабинета появился молодой, приятной наружности человек. Как выяснилось чуть позже, человек очень талантливый. Привела его ко мне тревога. Дело в том, что в возрасте трех с половиной лет у него скончался первый ребенок. Родился он в срок, нормального веса, отлично развивался, рост сантиметра 52. И вдруг с 5—6 месяцев малыша словно подменили. Едва научившись улыбаться, он «позабыл», как это делается. Ему стало трудно держать головку. И уже через два-три месяца детские невропатологи констатировали: болезнь Тея — Сакса. Суть ее в том, что врожденные генетические нарушения в организме привели к демиелинизации нервных волокон, то есть миелиновые оболочки, которыми, наподобие верхнего защитного слоя кабеля, покрыты нервы, начали распадаться, растворяться.

В общем, в три с половиной года ребенка не стало. Горе! Непоправимое! Природа же способна еще и многократно воспроизвести эту беду. И только потому, что когда-то, в каких-то давно минувших коленах родословных обоих супругов в молекулярный аппарат наследственности была вписана программа разрушения миелина. До поры до времени она бездействовала, минуя одно, второе, третье поколения, и вдруг, в силу встречи супругов с одинаковыми генами и унаследования этой программы ребенком от обоих родителей, получила приказ включиться. Что из этого вышло — теперь стало известно.

Но потерявший сына отец хотел знать еще и другое: ожидает ли его последующих детей такая же участь? Могут ли они с супругой рассчитывать на счастье отцовства и материнства? Подарила ли им судьба счастливый шанс? Вот что хотел он услышать от специалиста по медицинской генетике.

Я не зря употребил слово «шанс». Именно этот термин, широко известный любителям карточной игры, больше всего подходит для передачи драматической ситуации, сложившейся в семье консультируемого. Конеч-

но, можно было бы обнадежить молодого отца, посулить надежду. Но... нет ничего страшнее, чем ложь человека, обязанного говорить правду. Каждое отступление от нее чревато для людей новым горем, новым несчастьем. Только правда, и одна она дает возможность вычислить будущее такой семьи. Правда же в данном случае заключалась в том, что риск повторения данной наследственной болезни в семье составлял 25 процентов (вспомните закон Менделя 1 : 3). Риск этот считается высоким, и потому в подобных ситуациях рекомендуется отказаться от деторождения. Так что я мог сказать единственное: риск слишком велик, не советую...

На том мы и расстались. А через три года он вместе с женой вновь пришел на медико-генетическое консультирование. И вновь привела его беда. Как выяснилось, в страстном желании обойти судьбу они усомнились в правомочности моего совета и обратились к другому профессору, я бы сказал, «модному» клиницисту. А тот, что-то когда-то слышавший о Менделе и его законах, интерпретировал их так, как того больше всего хотели родители.

— Да, — сказал он, — болезнь наследственная. Но у вас уже был один больной ребенок. Значит, следующие три окажутся здоровыми, рожайте.

В подтверждение своей правоты он даже привел все тот же закон Менделя, потому что смутно помнил, что великий генетик действительно говорил о расщеплении признаков как 1 к 3.

Невежественность специалиста обернулась для семьи новой драмой. В момент вторичного консультирования в нашем институте у них снова был полуторагодовалый сын, «разучившийся» улыбаться и держать голову.

— Неужели нельзя хоть как-то помочь нашей семье? — в отчаянии спрашивали они меня.

Увы, в тот момент мы были еще бессильны это сделать. Но через некоторое время, когда уже располагали методом дородовой диагностики той самой наследственной болезни, от которой погибали дети в описанной мною семье, вспомнили о ней. А супруги, потеряв двоих детей, столько пережив и выстрадав, уже ни во что не верили. Новый метод диагностики не показался им достаточно надежным, они сомневались в нем... Думаю,

что такой скептицизм можно понять: и муж и жена приняли решение никогда не иметь детей.

Как сложилась судьба моих пациентов в дальнейшем, воспользовались ли они позднее шансом, который все-таки предоставила им судьба если не от имени природы, то по крайней мере по воле медицинской генетики, не знаю. Но в медико-генетической консультации нашего института они больше не появлялись.

Вот какую печальную историю хранит в числе прочих моя медицинская практика. К счастью, она знает и события иного рода, хотя им тоже нередко предшествовали весьма драматические ситуации. Коротко расскажу об одной из них.

В моей жизни нередко случается так, что вроде бы и не очень значительные по своему содержанию случаи заставляют переосмыслить, изменить отношение к проблеме, событию, человеку. Я, например, многократно встречался с одним известным советским ученым на всевозможных конференциях, совещаниях. Бывал с ним вместе и в заграничных командировках и, разумеется, прекрасно знал его, хотя область его научных интересов была далека от моих — растениеводство.

Так вот, разговорились мы с ним как-то в аэропорту, где коротали время в ожидании нужного нам авиарейса. Слово за слово — и всегда очень сдержанный, немногословный человек открыл мне как врачу печальную тайну своей семьи: его внук болел мукополисахаридозом — тяжелейшей наследственной болезнью с нарушением обмена веществ.

Конечно, это ужасно, что ген, дремавший в родословных супругов, проявился.

— Печально, — говорил коллега, — смотреть на мальчика, на его страдания. Но тем горячее желание моих детей родить здорового мальчика или девочку. Сейчас дочь беременна. Прервать беременность? А вдруг неродившийся ребенок и есть наша общая надежда, а мы сами ее уничтожим?

Разговор закончился тем, что я пригласил дочь и зятя моего собеседника прийти к нам на консультацию. Обследование семьи ничего утешительного не принесло, подтвердив рецессивную наследственную болезнь. Точный диагноз болезни предыдущего ребенка не сулил ничего хорошего, а установить, здоровый или больной эм-

брион растет сейчас в чреве матери, мы не могли — дородовой диагностики этого наследственного недуга у нас в стране еще не было.

У нас не было, а генетики США уже обладали им. Конечно, подождать бы полгода — и мы тоже располагали бы аналогичным методом, наши ученые как раз завершали работы над его созданием. Но беременность-то ждать не могла! И мы решили обратиться за помощью к американскому доктору Е. Ф. Ньюфильд — известной ученой в области медицинской генетики. Ей самой нередко приходилось сталкиваться с ситуациями, аналогичными той, в которой оказались мы. И она не только поняла наше беспокойство за судьбу ребенка, семьи, но и приняла его близко к сердцу. Одним словом, получив ее согласие, мы вырастили клетки плода, взятые из околоплодной жидкости, отослали их с пилотами Аэрофлота в США и стали ждать. Ответ не замедлил прийти. Более того, понимая важность скорейшего ответа, она послала его телеграфом: ребенок будет здоров!

Сегодня мы располагаем собственными возможностями диагностировать эту рецессивную болезнь (и многие другие) и можем безошибочно определять в каждом конкретном случае, здорового или больного ребенка вынашивает мать. И способны дать ей аргументированный и квалифицированный совет. Решать же ей одной, ибо насильственного прерывания беременности в медицинской практике Советского государства не существует.

Итак, надеюсь, мне удалось убедительно показать, что медико-генетическое консультирование и дородовая диагностика являются весьма результативным путем предупреждения рождения детей с наследственной патологией. Вместе с тем очевидно и другое — эти действительно эффективные методы очень не просты, а для их внедрения (применения) нужны специально подготовленные кадры, оборудование, реактивы. Именно поэтому оба эти метода распространены у нас в стране не столь широко, как того хотелось бы. Или, скажем, так, как это делается уже в развитых капиталистических странах.

Но даже там, где они давно стали привычными, определенное количество рецессивных болезней все же

«проскакивает» охранительный барьер медико-генетического консультирования и дородовой диагностики. И чтобы поставить на их пути еще один надежный «заслон», была разработана система ранней диагностики болезней у новорожденных.

Насколько важно выявить патологический ген как можно раньше, пока он еще не проявил своего разрушительного действия, думаю, понятно всем. Как понятно и другое: коль скоро речь идет о выявлении наследственной болезни на предклинической стадии, то пусть даже очень тщательный осмотр таких новорожденных не обнаружит болезнь; тогда врачу придется заглянуть в «паспорт» обмена веществ ребенка, дабы выявить те мутационные ошибки, которые совершила природа, создавая это свое детище.

Естественно, что для разных наследственных болезней обмена веществ характерны свои ключевые позиции, а следовательно, их выявление должно осуществляться в соответствии с особенностями нарушенного обмена. Однако принцип диагностики всех этих весьма разнообразных болезней один и тот же. Нужны простые лабораторные тесты, «отсеивающие» большую часть — здоровых ребятишек — и выявляющие меньшую — с болезнью или подозрением на нее. В последнем случае должно быть проведено повторное обследование. Программы подобного рода называют «просеивающими» (скринирующими).

Создать такие диагностические программы задача весьма нелегкая, поскольку они должны быть простыми, дешевыми и, главное, надежными: ни в коем случае не давать ложноотрицательных результатов. Ведь это значит, что все больные дети непременно попадут в группу повторного обследования. В то же время такие тесты обязаны исключить и массовость ложноположительных диагнозов, потому что все они также требуют повторного обследования, что сделает программу неэкономичной.

Просеивающие программы разрабатываются для болезней, встречающихся сравнительно часто (не реже 1 : 50 000) и для которых уже разработаны методы профилактического лечения. Если же лечения еще не существует, то массовое обследование новорожденных просто окажется неоправданным, поскольку дети с поставленным диагнозом останутся без лечения.

Разумеется, совсем безрезультатным такое обследование не назовешь, так как родители больного ребенка должны быть поставлены на диспансерный учет и получить соответствующую медико-генетическую консультацию по прогнозу будущих детей и т. д. Все это, конечно, так, но, увы, в данное время нереально: слишком уж много болезней, слишком трудоемки методы диагностики большинства из них.

Вот почему в настоящее время в широкой практике применяются просеивающие программы лишь для нескольких заболеваний (в разных странах разные). Коротко познакомимся с тремя из них, скажем, первоочередными по важности выявления.

Фенилкетонурия... Тяжелейшее наследственное заболевание... Ребенок рождается здоровым, но уже в первые месяцы жизни у него начинаются неврологические отклонения (повышенная возбудимость, повышенный тонус мышц, дрожание), а позже развивается тяжелая умственная отсталость.

Причина болезни — это мутация в гене, отвечающем за синтез фермента, превращающего аминокислоту фенилаланин в другую аминокислоту — тирозин. В крови больных из-за отсутствия этого фермента накапливаются как фенилаланин, так и другие продукты его неправильного обмена. Заболевание поэтому иногда так и называют — фенилпировиноградная олигофрения.

На выявлении повышенных концентраций этих продуктов в крови или моче и основана диагностика болезни.

Есть несколько методов для этого, но особенно «изящным» мне представляется микробиологический. Его называют по имени автора тестом Гатри. Большинство диагностических центров мира, в том числе и в нашей стране, используют этот метод. Суть его состоит в следующем.

Споры одного из микроорганизмов высевают на так называемую минимальную питательную среду, в которой не происходит заметного роста микробов. При добавлении крови здорового ребенка роста также не происходит. Он начинается только в том случае, если будет добавлена кровь, содержащая повышенную концентрацию фенилаланина. Первоначальный состав питательной среды и определяет специфичность диагноза. У но-

ворожденных берут по капельке крови на фильтровальную бумагу, высушивают и пересылают в лабораторию для анализа.

Обычно одна лаборатория может обслуживать 100 тысяч новорожденных в год. В лаборатории вырезанные кружочки с пятнами крови помещают на чашку Петри с микробным посевом. Рост микробов начинается только вокруг дисков, содержащих кровь с повышенной концентрацией фенилаланина.

Тест Гатри прост и дешев. Он легко поддается автоматизации на отдельных этапах и в целом. При выявлении ребенка с повышенным содержанием фенилаланина в крови обязательно проводится уточняющая диагностика.

Другая наследственная болезнь, с которой, я считаю, необходимо познакомить читателя, — врожденный гипотиреоз. Она обусловлена недостаточностью гормональной функции щитовидной железы. Больные дети отстают в развитии, особенно страдает интеллект. Частота заболевания среди новорожденных 1 : 5 000. Не все формы врожденного гипотиреоза наследственные, но для выявления болезни и для последующего лечения это не имеет значения.

Для массовой диагностики врожденного гипотиреоза используют радиоиммунологические или иммуноферментные методы определения в крови новорожденного двух гормонов — тиреотропина (его концентрация у больных увеличена) и тироксина (его концентрация, наоборот, снижена). С этой целью получают специфические антитела к этим гормонам и метят их изотопами или «сшивают» с ферментом.

После установления диагноза больному ребенку назначается гормональное лечение. В процессе роста ребенка функция его щитовидной железы восстанавливается. Естественно, что не только ребенок, но и другие члены семьи должны быть взяты на диспансерный учет и медико-генетическое консультирование.

Наконец, о третьей болезни. При ней происходят наследственные нарушения в биосинтезе или рецепции половых гормонов (их несколько форм), приводящие к изменению половой дифференцировки, которая начинается еще внутриутробно и продолжается после рождения ребенка. Заболевание называют адрено-генитальным

синдромом, или врожденной гипоплазией надпочечников. Оно передается по аутосомно-рецессивному типу.

Для заболевших лиц обоего пола характерен псевдогермафродитизм или феминизация (внешнее сходство с женщиной) у мужчин и вирилизация (мужской тип) у женщин. При некоторых формах заболевания отмечается расстройство минерального обмена (сольтеряющая форма), при других — повышение кровяного давления.

Своевременная диагностика и лечение снимают болезненные проявления. Просеивающая диагностика заболевания основана на выявлении повышенной концентрации одного из предшественников стероидных гормонов с помощью радиоиммунного или иммуноферментного анализа. Заболевание встречается с частотой 1 : 5 000. Гормональное лечение достаточно эффективно. Чем раньше начата гормонотерапия, тем выше гарантия нормального полового созревания.

На примере трех разобранных выше программ можно видеть преимущества профилактических обследований на наследственные болезни. Надо сказать, что такого рода программы рассчитываются не только для обследования новорожденных. Например, можно себе представить в недалеком будущем программу более позднего выявления, скажем, семейной гиперхолестеринемии, приводящей к раннему атеросклерозу и инфаркту миокарда. Одним словом, жизнь покажет, какие программы следует развивать.

Вообще должен заметить, что проверка практически здоровых людей на наличие скрытых признаков болезни уже начала широко входить в практику медицины с начала XX века. Такого рода диагностическое обследование больших групп людей на выявление каких-либо заболеваний стало одной из форм активной профилактики тяжелых болезней. Здесь, как известно, и противотуберкулезные мероприятия, и обследование на бациллоносительство при инфекционных заболеваниях, и противораковые осмотры и т. д. Нужно ли доказывать необходимость подобного рода «просеивающих» обследований, их практическую отдачу в чисто медицинском и социальном плане? Все это в полной мере относится к наследственным болезням, для которых в таких программах осуществляется профилактический и массовый характер обследования.

Существуют еще также программы избирательного просеивания (селективный скрининг) для выявления наследственных болезней и гетерозиготных состояний. Последнее особенно важно потому, что обеспечивает перспективное консультирование. Подобного рода программы уже применяются для распознавания гетерозиготности по гемоглобинопатиям (Италия, США), по болезни Тея — Сакса (среди евреев-ашкенази в США, Канаде, Израиле, Англии, ЮАР). Впереди — создание методов для выявления скрытого носительства и для других заболеваний. При этом разрабатывается не только метод, но и организационная сторона программы. Одним словом, работы здесь — непочатый край.

Говорят, что судьба больного человека в руках врача: и это в большинстве случаев именно так. Применительно же к наследственным болезням можно сказать, что в его руках еще и судьба всей семьи. Вот почему именно науке и медицинской практике принадлежит заслуга развенчивания концепции «вырождающихся семей», о которой вспоминают все реже и реже. Она становится «музейной» редкостью, достоянием истории медицины. Да и у другой концепции — «обреченности наследственных больных» — та же участь. Она теряет свои позиции (начиная с 30-х годов) десятилетие за десятилетием.

Продление жизни наследственных больных, уменьшение их страданий, снижение степени инвалидности — все это реальные факты, практическое подтверждение все возрастающего могущества медицины. А в перспективе еще более грандиозная задача — формирование здорового человека при патологическом генотипе. Это уже принципиально новая концепция — концепция «нормокопирования», приходящая на смену концепциям «вырождающихся семей» с наследственной патологией или «обреченности наследственных больных». Чтобы она возникла, обрела конкретные черты, должны были появиться современные методы лекарственного и диетического лечения, заместительной гормоно- и ферментотерапии, методы удаления из организма токсических продуктов, реконструктивная хирургия и т. д.

Но столь уж результативными окажутся в перспективе все эти, как говорят медики, методы симптоматической и патогенетической терапии? Ведь, что ни говори,

это все традиционные пути, хотя и обогащенные современными достижениями генетики.

Чтобы ответить на этот вопрос, вспомним, что в медицине самым эффективным считается этиологическое лечение (например, борьба с инфекционным возбудителем), хотя оно и не всегда возможно. Латинская поговорка гласит: «Primordia quaerere rerum» — «Доискивайся первоосновы вещей». Это абсолютно справедливо в отношении этиологического лечения наследственных болезней. Вообще, согласно многовековому опыту медицины, именно этиологическое лечение наиболее эффективное. До сих пор мы говорили о коррекции путей развития болезней, а как подойти к устранению причины наследственного заболевания?

Этиология, или причина наследственных болезней — мутации. Значит, этиологическое лечение двух групп наследственных болезней — генных и хромосомных — должно рассматриваться принципиально по-разному, потому что характер мутаций неодинаковый. В одном случае речь идет об изменении генетического кода, в другом — об изменении количества хромосомного «материала». Ведь для того, чтобы устранить причину хромосомной болезни, нужно «убрать» лишний хромосомный материал или «добавить» его. Причем сделать это надо во всех клетках организма! Правомерна ли сегодня такая постановка вопроса?

В принципе правомерна любая постановка, вопрос только в научных предпосылках, в уровне научных разработок для его решения, которых лично я сегодня не вижу. На это мне могут сказать: а элиминация конкретной хромосомы из клеток, избирательная инактивация ее и т. п.?

Все это скорее фантазии, мечты, нежели реальная программа. Хотя отказываться от фантазий нельзя. Однако совершенно очевидно то, что главный путь борьбы с хромосомными болезнями — это все же профилактика путем дородовой диагностики. Вместе с тем я не могу не сказать и о том, что далеко не все, в том числе и ученые, разделяют концепцию дородовой диагностики хромосомных болезней и последующего прерывания беременности.

Так, профессор Ж. Лежен, с именем которого, как мы уже говорили, связано открытие хромосомных бо-

лезней, не принял принципы дородовой диагностики и никогда не менял своих убеждений. Я встречался много раз с ним в Париже, Москве, в Ватикане, постоянно следил за его интересными работами. В многочасовых беседах я понял, что против дородовой диагностики профессор выступает по двум соображениям.

Во-первых, в силу католического вероисповедания, которое не разрешает прерывать беременность. Следовательно, дородовая диагностика бессмысленна.

Во-вторых, в полном соответствии с его собственными научными установками, согласно которым дородовая диагностика и прерывание беременности освобождает человечество от сострадания к этим больным. А между тем именно глубокое сострадание должно явиться стимулом для научных разработок. Наличие больных должно ускорять понимание путей коррекции болезненного процесса. Не правда ли, интересная постановка вопроса?

Ну а теперь вернемся к этиологическому лечению, то есть к лечению путем устранения мутации. Что касается генных болезней, то здесь положение иное, нежели с хромосомными. И термин «генная терапия», или «генотерапия», все решительнее входит в жизнь. Статьи и книги на данную тему появляются все чаще и чаще. Созываются конференции, симпозиумы. Как говорится, цепная реакция началась, и идет она с ускорением.

Впервые вопрос о генной терапии наследственных болезней, как и о дородовой их диагностике, был поставлен в 1971 году на IV Международном конгрессе по генетике человека. Поводом к такой постановке послужило следующее наблюдение. В организмах экспериментаторов-онкологов, работавших с кроличьей папилломой Шопа, при медицинских осмотрах обнаружили существенное снижение в крови аминокислоты аргинина. При этом никаких болезненных проявлений не наблюдалось. Была высказана догадка, что вирус папилломы Шопа имеет ген аргиназы, который при попадании вируса в организм экспериментатора и начинает синтезировать фермент, ускоряющий переработку, превращение этой аминокислоты. Но при некоторых заболеваниях наблюдается повышенное количество в крови аргинина (болезнь — аргининемия). Вот почему и была предпринята попытка лечить эти состояния введением вируса

папилломы Шопа, хотя, строго говоря, они и не требуют особого лечения. Попытки эти оказались безуспешными. Очевидно, как выяснилось, потому, что в составе вирусного генома нет гена аргиназы. Бывает и так...

Предпосылок же для использования генной терапии с середины 70-х годов накапливалось все больше и больше. Это и получение изолированных генов, и включение их в геном человека, и успешная гибридизация клеток, и направленный химический мутагенез. Принципиальная схема этиологического лечения пока ориентирована на болезни, вызванные мутацией в одном гене и сопровождающиеся отсутствием продукта деятельности гена.

Требования к генной терапии довольно серьезные. Если вводить генетический материал в организм, то надо быть уверенным, что он достигнет нужных клеток. Бóльшая часть материала ведь будет разрушена химически в крови или иммунной системой как чужеродный материал. Любое включение новых генов в клетки будет случайным. Даже и зародышевые клетки могут воспринять вводимый генетический материал. Современная генная терапия должна добиваться того, чтобы встройка здорового гена в генотип организма имела место вне тела. Для этого надо извлечь соответствующие клетки из организма, обработать их в лаборатории и вернуть обратно пациенту. Пока таким образом можно манипулировать только с двумя типами клеток: с клетками костного мозга и кожи.

Вот какие ограничения и требования крайней осторожности существуют при отборе болезней для проведения генной терапии — ее можно осуществить, если:

1) болезнь угрожает жизни и неизлечима без генной терапии;

2) пораженные болезнью орган, ткань и клетки идентифицированы;

3) нормальный аллель дефектного гена изолирован и клонирован;

4) нормальный ген может быть введен в существенную часть клеток из пораженной ткани, или введение гена доступно в такую ткань-мишень, как костный мозг; при этом введение гена будет изменять болезненный процесс в пораженной ткани;

5) введенный ген будет функционировать адекватно,

то есть будет прямая продукция достаточного количества нормального белка;

6) генно-инженерные методики приемлемы для уточнения безопасности процедуры.

Генная терапия через соматические клетки — это пока единственный метод, приемлемый для применения на человеке. Включение одиночного гена в соматические клетки индивида с угрожающей жизни наследственной болезнью определяется единственной целью — исключить клинические последствия болезни. Включенный в клетки ген не передается в будущие поколения. В этом виде терапии не возникает этических проблем об экспериментировании с человеческим эмбрионом и отдаленными эффектами изменения генетического баланса популяции. Все вопросы безопасности решаются так же, как и при применении новых лекарств.

Наряду с генной терапией тяжелых болезней может быть поставлен вопрос о генетической инженерии, улучшающей состояние больного. Цель этого — не лечение болезней, а коррекция специфических характеристик в желаемом направлении. Например, речь может идти о включении гормона роста для повышения роста индивида. Риск такой процедуры может быть значительным. Ученые знают очень мало о комплексных обратных механизмах, которые контролируют существенные биохимические реакции в теле. Дисбаланс, вызванный искусственным увеличением количества генного продукта, может иметь непредсказуемые эффекты. А в то же время тот же самый эффект повышения роста может быть достигнут путем введения гормона роста как такового. Медицинские вопросы при введении гормона ясны, и к тому же есть условия контроля. В случае необходимости можно остановить введение препарата. Введенный же дополнительно ген возвратить уже невозможно.

Реальных успехов генной терапии через соматические клетки еще нет, но попытки в этом направлении уже имеются.

В 1980 году группа американских генетиков решила начать лечение больных талассемией путем введения двум пациентам клеток с якобы встроенным геном глобина. Поскольку прямые эксперименты на человеке в США тогда не разрешались, врачи решили провести этот опыт в Италии, где много больных с талассемией.

Однако попытка эта оказалась безуспешной. К тому же исследователи допустили отступление от согласованной схемы лечения, в связи с чем заслужили серьезное осуждение коллег. Но так или иначе, а первый шаг был сделан. С тех пор подготовка к проведению генной терапии у человека с использованием соматических клеток идет очень активно. И начиная с 1986 года уже семь центров США ждут официального разрешения правительственных инстанций на проведение генной терапии.

Попытки применения генетической инженерии распространяются и на лечение ненаследственных заболеваний. Так, в Национальном онкологическом институте США совсем недавно, 22 мая 1989 года, начаты клинические исследования генноинженерных методов лечения опухолей.

Первая часть клинических испытаний, или первый этап такой работы, заключается в том, чтобы определить, какое количество подвергнутых генной обработке лимфоцитов проникает в опухолевую ткань, с какой скоростью они там станут воспроизводиться. С этой целью лимфоциты «пометили», введя в них ген устойчивости к антибиотику — неомицину, токсичному для нормальных клеток. Клинические исследования первого этапа проводятся на 10 добровольцах — больных раком в последней стадии с прогнозируемой продолжительностью жизни менее трех месяцев. Им внутривенно вводят лимфоциты с геном устойчивости к неомицину. Затем берут образцы крови и биопсию кусочков опухоли и обрабатывают их неомицином. В изучаемых образцах погибают лимфоциты пациента, а остаются живыми только «генноинженерные». Они ведь имеют ген устойчивости к препарату.

Изучив распределение лимфоцитов в опухоли и в организме, исследователи приступают к новому этапу уже с введением других «генноинженерных» лимфоцитов, в геном которых будут включены такие «противоопухолевые» гены, как интерлейкин-2, интерферон, фактор некроза опухоли.

Более радикальные методы этиологического лечения должны касаться изменения генома зиготы. Назовем это новое направление условно термином «демутационизация». Жизнь покажет, какой метод для этого будет эффективным. Уже сейчас эксперименты проводятся в не-

скольких направлениях. Пока же, исходя из этических и научных соображений, подобные исследования надо вести на животных, расширяя тем самым фундамент биологии развития в широком смысле слова. Ибо последствия вмешательства в геном человека трудно прогнозируемы, и, стало быть, исследования должны пока ограничиваться экспериментальными моделями.

Генная терапия через зародышевые клетки осуществлена успешно на животных. Суть ее в том, что нормальный ген встраивался в оплодотворенное яйцо от аномального животного. В оплодотворенные яйцеклетки мышей с бета-талассемией вводился ген нормального глобина. Эти яйцеклетки пересаживались в самок-рецепиентов, и было получено несколько мышей со здоровыми по форме и функциям клетками крови. Нормальные гены передавались в нескольких поколениях при скрещиваниях. (Это опыты ученых Колумбийского университета США.)

При этом возникают следующие проблемы:

1. Как диагностировать — есть ли патологический генотип (болезнь) в оплодотворенной яйцеклетке? Целесообразно ли с этической и рациональной точек зрения подвергать экспериментальной процедуре все яйцеклетки, поскольку потенциальная выгода будет ограничена только эмбрионами, несущими аномальные гены?

2. Как осуществлять «встройку» гена в оплодотворенное яйцо? Инъекция ведь дает высокий процент ошибок. Большинство яиц так повреждается от микроинъекции, что живое потомство не развивается. Например, Р. Бринстер с сотрудниками (Университет штата Пенсильвания — США) получил только 11 живых потомков из 300 мышиных яйцеклеток с инъецированным геном иммуноглобулина, и только 6 животных (это 2 процента от всех) несли новый ген.

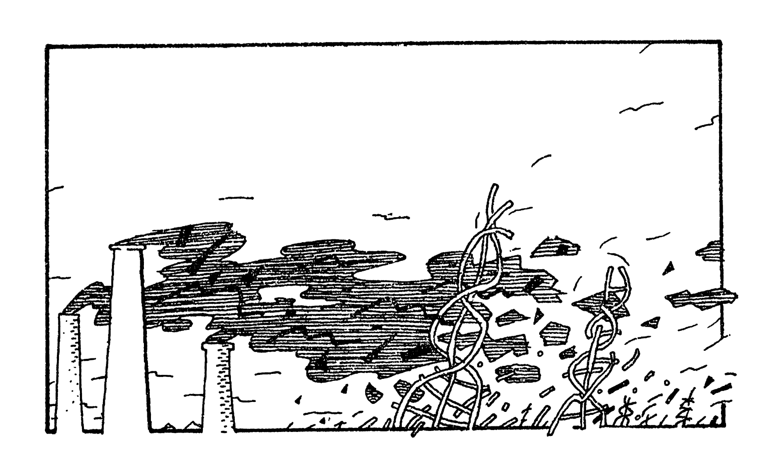
3. Отсутствие контроля в отношении включения гена. Этот вопрос возникает и при генной терапии через соматические клетки, но при условии всех пораженных клеток случайное включение нового участка ДНК наблюдается много чаще.

4. В некоторых случаях гены проявляются в несоответствующих тканях. Например, отмечена продукция гемоглобина в мышцах и семенниках лабораторных животных, которые получили гемоглобиновый ген вскоре

после зачатия. В других исследованиях на животных разрушаются нормальные гены вследствие микроинъекции ДНК, что приводит к эмбиональной гибели, вызванной отсутствием значимого генного продукта.

Как бы ни были сложны вопросы генной терапии и несмотря на достигнутые успехи симптоматического и патогенетического лечения наследственных болезней, вопрос о возможности их этиологического лечения не должен сниматься с повестки дня. И чем стремительнее окажется прогресс экспериментальной биологии, тем больше предпосылок для радикального, то есть устраняющего причины, лечения наследственных болезней.

Сомневаться в этом не приходится.



Глава 11
ОСТОРОЖНО — ГЕНЫ!

Не знаю, как и почему, но мнение, будто человечество только в наши дни столкнулось с необходимостью решать глобальные проблемы, довольно прочно вошло в людское сознание. Между тем глобальные проблемы существовали всегда. Они, как говорится, сопровождали нас испокон веков. Разумеется, каждый раз менялась «окраска», ракурс и острота постановки в полном соответствии с конкретным периодом истории. Одни из них «угасали», терялись в прошлом, другие переживали века. Так случилось, например, с проблемой загрязнения окружающей среды, занявшей в наши дни особое место. Колоссальный «айсберг», веками скрывавшийся в пучинах необъятной природы, всплыл наконец на поверхность. Между тем прозорливые люди и по его «макушке» еще в середине прошлого века могли судить о будущей беде. Так, один из друзей А. И. Герцена, жившего тогда за границей, жаловался в письме к нему, что Москва-река-де уже стала не та: вот осетра в ней поймать еще можно, а стерлядочки уже нет...

Что же ускоряло приближение и разрастание экологического кризиса?

Научно-технический прогресс. Тот самый прогресс, который, развивая производственные силы и улучшая условия жизни человека, одновременно приводит к измене-

нию окружающей человека среды (или среды его обитания), все больше и больше пополняющейся вредными (или не встречавшимися в процессе эволюции человека) факторами физической, химической и биологической природы. Недаром первыми ощутили на себе отрицательные экологические последствия страны, в которых научно-технический прогресс развивался интенсивно, а территория их густонаселенная: США, Япония, ФРГ. То есть страны, в которых раньше всех произошел сбой в веками существовавшем экологическом равновесии.

Окружающая среда в наши дни испытывает огромное давление результатами человеческой деятельности. Вот факты, подтверждающие данный вывод. На сегодняшний день в мире синтезировано несколько миллионов (!) химических соединений (вот вам всемогущество современной химии). Часть их со временем попадает в широкое производство, где они многократно «тиражируются». Достаточно сказать, что только с коммерческими целями ежегодно выпускается 60 тысяч наименований веществ. Такова номенклатура. А что можно сказать о тоннаже?

Он колоссален и беспрерывно растет. Одних химикалиев заводы, фабрики, концерны, компании поставляют на внешний и внутренний рынки более пяти миллиардов тонн, что в пересчете на душу означает: на каждого из нас приходится не менее тонны. Причем в ближайшем обозримом будущем тенденция роста химического производства сохранится.

Правда, в широкой гамме синтезируемых и получаемых промышленным способом веществ наметился некоторый качественный сдвиг. Суть его в том, что на смену одним соединениям, уже внесшим свою лепту (полезную или вредную) в народное хозяйство, неизменно будут приходить новые, обладающие невиданными прежде свойствами. Общее же количество производимой во всем мире химической продукции должно со временем стабилизироваться. Однако уже сейчас присутствует самый широкий спектр синтетических веществ в воздухе, которым мы дышим, в воде, которую мы пьем, в пище, которую мы едим. Они в цеху, в лаборатории, в коммунальной среде, где мы живем, в парках, лесах, садах. Одним словом, повсюду.

Именно поэтому так остро и встал вопрос о влиянии

все усиливающихся экологических нагрузок на человека. Постановка его более чем правомерна. Ведь с окружающей средой связывают продолжительность жизни людей, их здоровье, детскую смертность и другие важнейшие демографические и медицинские показатели. Однако среди многих последствий воздействия окружающей среды на человека есть одно, существование которого я не могу рассматривать иначе, как «бомбу замедленного действия». И хотя эффект этого скрытого воздействия не столь очевиден и нагляден, как, скажем, массовые аллергические заболевания, сердечно-сосудистые осложнения или профессиональная патология, последствия его не менее трагичны. Речь идет о влиянии окружающей среды на наследственность человека.

Здесь я должен сказать, что среда никогда не была застывшей и оптимальной. Она всегда подвергалась изменениям по мере развития человеческого общества. Не могу согласиться и с утверждениями, будто в прошлом она всегда была абсолютно здоровой. Первобытный человек испытывал не менее жесткое давление среды, чем современный. И жизнь в пещере, и естественные токсины в пище, и многое другое также могло повлиять (и влияло!) не только на выживаемость человека, но и на его наследственность. В конце концов именно это и шлифовало наше генетическое богатство. Однако существует одно принципиальное отличие современного периода в истории человечества от всех предыдущих. Заключается оно в следующем: в последние десятилетия **темпы изменений** среды стали столь ускоренными, а диапазон их настолько расширился, что проблема изучения генетических последствий для человека этих изменений представляется неотложной. Да что там изучения... В ряде случаев их необходимо знать уже для принятия мер. Постараюсь пояснить свою мысль.

Отрицательное влияние среды на наследственность может выражаться в двух формах. С одной стороны, факторы среды способны сами по себе влиять на проявление и на функционирование генетического аппарата. Так, они могут «разбудить» молчащий, либо заставить остановиться работающий ген, или изменить его функцию. Но подобно тому, как заправка двигателя не «тем» горючим приводит к изменению его работы, так и

сбой в точно отшлифованных функциях генетического аппарата чреват реакциями, сопровождающимися болезненными проявлениями. Поскольку они связаны с экологическими факторами, то их назвали экогенетическими. С другой стороны, окружающая среда, ее факторы могут прямо или опосредованно вызывать изменения наследственности, то есть мутационный эффект.

Очевидно, что в прошлом и тот и другой эффекты (экогенетический и мутационный) были естественными биологическими реакциями, формировавшими человека как биологический вид. Однако сложность установления степени зависимости генетических последствий от окружающей среды заключается в том, что среда наша в большей мере пополняется новыми факторами, с которыми раньше человек не соприкасался. Между тем само формирование Homo sapiens в фило- и онтогенезе неразрывно связано со средой. А его наследственность в эволюционном, популяционном и индивидуальном планах — не что иное, как результат взаимодействия исходной наследственности и окружающей среды.

Да иначе не могло и быть, ведь человек как биологический вид формировался в процессе длительной эволюции путем изменения генотипа, обретавшего под постоянным воздействием факторов окружающей среды все новые качества. К тому же развитие (или онтогенез) каждого человека в отдельности также результат взаимодействия генотипа и среды. Отсюда, следуя логике рассуждений, нетрудно прийти к заключению, что к нарушению, к сбою в развитии человеческого организма могут в равной степени привести как изменения наследственности, так и многочисленные трансформации среды его обитания.

Но если изменения, происходящие в среде, не вызывают сомнения, поскольку они всем очевидны, то с установлением факта изменения наследственности не все столь бесспорно. Вот почему мне и хотелось бы затронуть следующие чрезвычайно важные с биологической, медицинской и социальной точек зрения вопросы.

1. Располагает ли современная наука примерами патологических (с болезненным проявлением) экогенетических реакций на новые факторы среды? Если да, то какова их возможная распространенность?

2. Не увеличивается ли мутационная изменчивость

человека и какие меры слежения (контроля) в состоянии заблаговременно выявить эту опасную тенденцию?

Сначала несколько слов об исходных характеристиках наследственности человека (в свете рассматриваемых вопросов о грузе мутаций и их последствиях). Для обобщенного понимания действия мутантных генов, способных изменять наследственность, ученые ввели в генетику специальный термин «груз мутаций». Этот груз может заявлять о себе двояко: во-первых, перекомбинацией уже имеющихся мутантных генов (перекомбинация осуществляется при образовании гамет). В таком случае речь пойдет о так называемом сегрегационном грузе. И, во-вторых, посредством образования новых мутаций (мутационный груз).

В настоящее время биологические, медицинские и социальные эффекты груза мутаций выражаются строго определенными понятиями. Отдельные мутации или их сочетания могут увеличивать генетическое разнообразие человеческих популяций (балансированный полиморфизм), вызывать летальные (смертельные) эффекты, сниженную фертильность (плодовитость), социальную дисадаптацию, большую потребность в медицинской помощи, сниженную продолжительность жизни. Груз мутаций проявляется в гаметах, зиготах у эмбрионов, плодов, а также в самые разные периоды жизни индивида.

Попробуем составить представление о величине и тяжести мутационного груза по такому объективному критерию, как распространенность наследственных болезней. Мы уже упоминали о 5 процентах новорожденных с наследственной патологией. Разница в частоте проявления этих болезней очень большая. Некоторые заболевания чрезвычайно редки: 1 : 50 000—1 : 100 000 и даже реже (например, ахондроплазия). Другие встречаются чаще — приблизительно 1 : 10 000 (фенилкетонурия, гемофилия), а муковисцидоз (поражение дыхательной и пищеварительной систем) — 1 : 2500. Наиболее всего распространена болезнь Дауна — 1 : 700—1 : 1000 новорожденных. К сожалению, поскольку адекватной статистики по наследственной патологии в целом пока что не существует, говорить об общей распространенности наследственных болезней среди народонаселения мира с достаточной достоверностью не приходится. Не менее отрицательно на их выявлении ска-

зывается и отсутствие медико-географического атласа наследственной патологии. Между тем такой атлас необходим не только в чисто научных целях, он стал бы отличным подспорьем и для широкой медицинской практики.

Распространенность наследственной патологии среди населения варьирует в зависимости от региона, поскольку этот показатель является интегральной характеристикой, отражающей не только частоту мутаций, но и их судьбу (отбор, эффект родоначальника и т. д.). Например, результатами многочисленных экспедиций Института медицинской генетики АМН СССР убедительно доказано, что частота некоторых форм наследственной патологии в России ниже, чем в Узбекистане.

Величины груза наследственной патологии производят особенно глубокое впечатление при оценке гетерозиготности. Например, по двум болезням крови (талассемии или недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) в некоторых селениях Азербайджана и Узбекистана до 30 процентов населения являются гетерозиготами.

Груз мутаций в наибольшем объеме проявляется в эмбриональном периоде. Вот почему больше половины оплодотворенных яйцеклеток (50—70 процентов) не имплантируется, то есть погибает. Большинство ученых полагает, что столь суровая «выбраковка» обусловлена главным образом мутациями. Вредные мутации, вероятно, в половине случаев повинны еще и в том, что во время беременности погибает около 15 процентов эмбрионов и плодов.

Итак, даже не анализируя всех эффектов груза мутаций, можно удостовериться, насколько он действительно «тяжелый». Любое увеличение его за счет новых мутаций способно нарушить установившееся равновесие в популяциях человека. И последней «каплей», перевешивающей чашу весов в сторону нарушения равновесия, могут оказаться мутагенные факторы внешней среды.

Рассмотрим сначала экогенетические последствия, то есть как изменяется функционирование генов под влиянием факторов окружающей среды.

На протяжении эволюции в человеческих популяциях в результате сложного взаимодействия мутационного процесса, отбора, дрейфа генов, миграции, изоляции сформировался широкий наследственный полиморфизм.

Мы уже рассказывали, какой наш мир разный. Многочисленные вариации в ферментных системах и рецепторах клетки обусловливают индивидуальные особенности каждого человека. И они же определяют неповторимость реакций на внешние факторы. Речь идет о таких случаях действия факторов физической, химической и биологической природы, когда «молчащий» или ранее нейтральный ген «оживает» и начинает проявлять патологическое действие. Насколько данный эффект с медицинской точки зрения важен, вряд ли требует разъяснений. Ведь речь идет о наследственно обусловленных патологических реакциях на лекарства, пищу, загрязнение атмосферы, профессиональные вредности. К настоящему времени известно уже несколько десятков генов, способных вызывать экогенетические патологические реакции. Первыми обнаружили их клиницисты, наблюдавшие различные осложнения лекарственной терапии.

Так, еще в 50-х годах, проводя лечение туберкулезных больных новым эффективным средством — изониазидом, врачи обратили внимание на следующую особенность. У некоторых пациентов оно, даже в стандартной дозе, вызывало такие осложнения, какие у большинства людей появлялись лишь при передозировке препарата. Изучение скорости преобразования его в организме показало, что в организме больных, особенно чувствительных к нему, он медленно разлагается (ацетилируется) и от приема к приему все больше накапливается в крови, отчего и проявляется токсический эффект. Фермент, осуществляющий эту реакцию ацетилирования, теперь хорошо изучен. А людей, обладающих пониженной способностью к ацетилированию лекарств, называют медленными ацетиляторами. С помощью специальных проб лабораторным методом эта способность легко выявляется, что открывает возможность предотвращения осложнений лекарственной терапии.

Или вот еще один, не менее убедительный пример. Связан он с местами распространения малярии. Здесь некоторые больные «выдавали» тяжелейшие реакции на применение примахина — эффективного противомалярийного препарата. У них растворялись (лизировались) эритроциты, в результате чего наступал, как говорят медики, гемолитический криз. Спасти больного от гибели помогало только быстрое обменное переливание крови

и меры по детоксикации организма с помощью искусственной почки.

Но что примечательно: все эти люди (а иногда и их родственники) столь же тяжело реагировали и на сульфамидные препараты, которые врачи обычно назначают при воспалении легких и простудных заболеваниях. Выяснилось, что связано это опять же с мутацией в гене, отвечающем за синтез фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (одно из звеньев углеводного обмена). При наличии мутантного гена отмечается недостаточность данного фермента, что в обычных условиях легко компенсируется организмом. И поэтому человек, обладающий таким геном, никаких болезненных проявлений не испытывает. Но только до поры до времени...

Существует более трех десятков лекарственных препаратов, способных спровоцировать действие мутантного гена. При приеме их быстро разрушаются эритроциты. Болеют преимущественно мужчины, потому что этот признак рецессивный, сцепленный с *X*-хромосомой. Женщины, являясь носительницами только одного такого гена из двух, не страдают от препаратов, потому что нормальный ген в другой хромосоме компенсирует необходимые биохимические реакции. Крайне редко возникают осложнения и у женщин, но это больше предмет для специалистов. Механизм таких осложнений у женщин так же понятен, как и у мужчин.

Разумеется, это далеко не единственная мутация, вызывающая повышенную чувствительность к лекарствам. Другие мутации провоцируют остановку дыхания, гипертермические реакции, аллергии и другие серьезные осложнения.

Не менее важно знать патологические реакции на атмосферные загрязнения. Как известно, загрязнение атмосферы выхлопными газами транспортных средств, многочисленными заводами и фабриками в крупных городах — серьезная гигиеническая проблема глобального масштаба. К тому же многие люди усугубляют и без того достаточно драматичную ситуацию еще и курением, а в силу профессиональной специфичности вынуждены работать в условиях повышенной запыленности (например, в шахтах, мукомольной, деревообрабатывающей промышленности).

При подробном изучении больных с ранней эмфизе-

мой легких (или обтурационной болезнью легких) подмечено, что все они жили или долгое время работали в условиях повышенной запыленности. Но главное — в их крови обнаружена недостаточность одного из белков (альфа-1-ингибитора протеаз). Именно с этой наследственной особенностью связана болезненная реакция, приводящая к расширению альвеол легких, истончению и гибели сосудов в них, что само по себе чревато постепенным снижением газообменной функции.

Индивидуальные и расовые различия могут проявиться при воздействии столь благотворного для всего живого фактора, как солнечные лучи. Пример тому — крайне тяжелое заболевание, известное под названием пигментная ксеродерма. Люди, подверженные ей, практически не могут находиться на солнце. Ультрафиолетовые лучи для них губительны. Стоит человеку, страдающему такой генетической конституцией, нарушить вето, наложенное на него природой, и на коже появятся ожоги, сменяющиеся затем язвами. В последующем язвы подвергаются злокачественному перерождению. Правда, это аутосомно-рецессивное заболевание встречается редко, и, как правило, у детей, рожденных от кровно-родственных браков.

К физическим факторам, способным провоцировать болезненные реакции, относится и холод. Обнаружены четкие расовые различия в реакции на данный фактор. Например, представители негроидной расы обладают повышенной чувствительностью к холоду по сравнению с представителями кавказской расы. Механизм данной реакции связан с генетически детерминированным уровнем теплопродукции и способностью сосудов к расширению.

Недостаточно еще изучена и негативная роль загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами, хотя случаи отравления органическими соединениями ртути (болезнь минамата), наблюдавшиеся в Японии, заставили многих всерьез задуматься над подобного рода фактами. Не вызывает сомнений и особая генетическая чувствительность некоторых людей к солям тяжелых металлов (свинец, ртуть, кадмий и др.), что чревато для них отравлением. Описана, например, резко повышенная двигательная активность у некоторых детей на, казалось бы, вовсе не токсический уровень свинца. Это тоже

«срабатывает» наследственная предрасположенность, выражающаяся у таких ребятишек в повышенной чувствительности на свинец.

Медицине известны и весьма курьезные случаи экогенетических реакций, например, на вещества, которые у большинства из нас ассоциируются только с положительными эмоциями. У некоторых людей (все они носители мутаций) шоколад и определенные сорта сыра вызывают тяжелейшую мигрень. Биохимический механизм этой странной реакции, вызывающий спазм сосудов, уже расшифрован.

Примеров «рассекречивания» генетической чувствительности к пищевым продуктам достаточно много. Взять хотя бы ту же непереносимость молока. У тех, кто страдает данным дефектом, после употребления этого, казалось бы, диетического продукта возникает «дискомфорт» в кишечнике. Объясняется это тем, что их желудочно-кишечный тракт не продуцирует фермент лактазу, в результате чего молочный сахар (его биохимическое название — лактоза) не расщепляется. Им начинает «подкармливаться» гнилостная микрофлора, образуются газы, усиливается перистальтика. Отсюда и дискомфорт, вызванный вздутием кишок.

В связи с актуальностью проблемы борьбы с алкоголизмом во многих развитых странах ведутся активные работы по изучению генетических различий реакций на алкоголь. Его всасывание и превращение в организме осуществляется с помощью определенных ферментов, синтез которых генетически контролируется. Механизм этого контроля на сегодня достаточно хорошо изучен. Больше того, есть сведения и по частотам разных вариантов в популяциях.

Не вызывает сомнений и факт существования индивидуальных, семейных и популяционных различий в устойчивости (или повышенной восприимчивости) к алкоголю. Наиболее четко эти особенности прослеживаются в проявлении так называемой острой реакции на алкоголь: в покраснении лица, жжении в желудке, мышечной слабости, тахикардии (сердцебиении). Но вот что интересно и, я бы сказал, неожиданно: у лиц монголоидной расы быстрая реакция отравления алкоголем наблюдается гораздо чаще, чем у лиц европеоидной расы. Так, абсолютное большинство китайцев, японцев,

вьетнамцев реагирует на принятие алкоголя быстрее и в более острой форме, чем это свойственно европейцам и североамериканцам.

Наследственная предрасположенность к алкоголизму устанавливалась с помощью разных методов, так что в ее достоверности не приходится сомневаться. И все же в конечном счете не она является определяющей в возникновении заболевания, поскольку любая предрасположенность так и останется «вещью в себе», если не будет регулярно проявляться и стимулироваться употреблением спиртных напитков.

Мне кажется, что приведенные примеры достаточно убедительно свидетельствуют о важности медицинских проблем, встающих перед человечеством в связи с «пробуждением» молчавших генов под влиянием различных факторов окружающей среды. В связи с этим я просто не могу умолчать еще об одном мощном стимуляторе «негативных» сил генома. Речь идет о полициклических углеводородах, все больше и больше загрязняющих в наши дни атмосферу и почву. Их главные «поставщики» — многочисленные тепловые станции, в которых углеводородное топливо сжигается не полностью и, как это ни покажется парадоксальным, — многочисленная армия курильщиков. Дым сигарет не менее канцерогенен, нежели тот, что вырывается из многочисленных труб, торчащих над городом. А тот факт, что раком легких болеют далеко не все курильщики и не все уличные регулировщики, свидетельствует о генетической предрасположенности к заболеванию. А она, в свою очередь, объясняется степенью генетической чувствительности к полициклическим углеводородам.

С научной точки зрения эта зависимость выглядит следующим образом. Попав в организм, углеводороды с помощью фермента (арилгидрокарбонгидроксилазы) превращаются в активные канцерогены-эпоксиды. А поскольку все люди по уровню ферментативной активности делятся на три категории (с высоким, средним и низким), то в каждом конкретном случае соответствующим окажется и уровень эпоксидов в тканях легкого, которые в результате хронического воздействия и приводят к раку легкого.

Отсюда можно сделать практический вывод: людям с высоким уровнем арилгидрокарбонгидроксилазы в кро-

ви необходимо немедленно прекратить курить, а контакты с углеводородами в производственных условиях полностью исключить.

Что же касается курения, то необходимо еще упомянуть о том, что имеются наследственные различия в обмене или превращении никотина, которые, как оказалось, реализуются в виде рака мочевого пузыря.

Итак, специфические мутации (а они широко распространены в популяциях человека) являются основой высокой чувствительности их носителей к определенным факторам окружающей среды. Именно эти факторы (назовем их потенциально токсическими) — прямая угроза здоровью той части населения, которая генетически предрасположена к ним. Но поскольку одни из нас предрасположены к одним факторам, другие — к другим (ведь генетическое разнообразие людей необозримо, а факторов окружающей среды множество множеств), то проблема выявления генетических закономерностей болезненных (патологических) реакций на воздействие окружающей среды предстает в совершенно ином, невиданном прежде ракурсе. А генетика человека получает уникальную возможность открыть новую (может быть, новейшую) страницу в проблеме охраны здоровья человека, рассматривая ее сквозь призму экологических изменений, происходящих в современном мире. Но что практически может дать каждому из нас экогенетическое направление в медицинской генетике?

Очень многое. Например, с его помощью будет определяться для любого индивида «адаптивная» среда (индивидуальная диета, профессия, климат и т. п.), что, в свою очередь, снизит заболеваемость, укрепит здоровье, продлит жизнь.

Говоря о неотложных задачах этого перспективного направления медицинской генетики, разрабатывать которое предстоит в первую очередь сегодняшней молодежи, необходимо обратить особое внимание на выявление уже известных экогенетических реакций (вариантов) среди разных народностей, проживающих на обширнейшей территории нашей страны.

Назовем эту работу инвентаризацией в хорошем смысле слова. Пусть она станет первым (очень важным) шагом на пути к практическому использованию генетических разработок, подобно тому, как с инвентаризации

найденного клада раритетов начинается их активная музейная жизнь. Пожалуй, одновременно надо начинать и другую работу — поиски новых генетических систем, патологически проявляющихся под влиянием экологических факторов, особенно производственных. Ведь время не ждет, а научно-технический прогресс отнюдь не замедляет своего уверенного продвижения по планете.

А теперь самое время обратиться ко второму вопросу, обозначенному в начале этой главы, — способно ли изменение окружающей среды повлиять на темп мутационной изменчивости у человека и существуют ли методы контроля за этим процессом?

Прежде всего обратимся к авторитетному мнению экспериментальной генетики, больше шести десятилетий штурмующей мутагенез. Еще в 20-х годах нашего столетия один из гигантов отечественной генетики Н. К. Кольцов предложил изучить мутагенное действие ионизирующих излучений, а в 1925 году (независимо от предложения Н. К. Кольцова) в печати появляется работа академика Г. А. Надсона и его сотрудника Г. С. Филиппова об индуцированных радиацией мутациях у дрожжей.

Нужно сказать, что уже в то время работа в данном направлении велась в разных лабораториях мира. Как уже упоминалось, американский генетик Л. Стадлер, облучая рентгеновскими лучами ячмень и кукурузу, констатировал появление искусственных мутаций, а будущий лауреат Нобелевской премии Г. Меллер выполнял независимо такую же работу на дрозофиле.

Исследования с облучением сложились так удачно (если можно так сказать — с первых попыток), что в самые сжатые сроки (два года) было открыто мутагенное действие ионизирующей радиации на микроорганизмах, растениях и животных. Это, в свою очередь, привело к созданию радиационной генетики, твердо заявившей о себе сразу и оформившейся как самостоятельное направление в науке не более чем через пять лет.

Одновременно с развитием радиационной генетики были начаты эксперименты с химическими веществами, с помощью которых тоже пытались получить мутации. Йод, уксусная кислота, эфир... С чем только не работают исследователи! Эксперименты, эксперименты, эксперименты... Их осуществляют независимо работающие

друг от друга молодые талантливые отечественные генетики В. В. Сахаров, М. Е. Лобашев. Это они первыми убедительно доказывают, что химические вещества вызывают мутации так же, как и ионизирующие излучения.

Конец 30-х годов ознаменовался еще одним событием в экспериментальном мутагенезе. Советский ученый С. М. Гершензон публикует работу о мутагенном действии чужеродной ДНК, добавленной в корм личинкам дрозофилы. Эксперименты были проведены строгие. Выводы из них были сделаны точные.

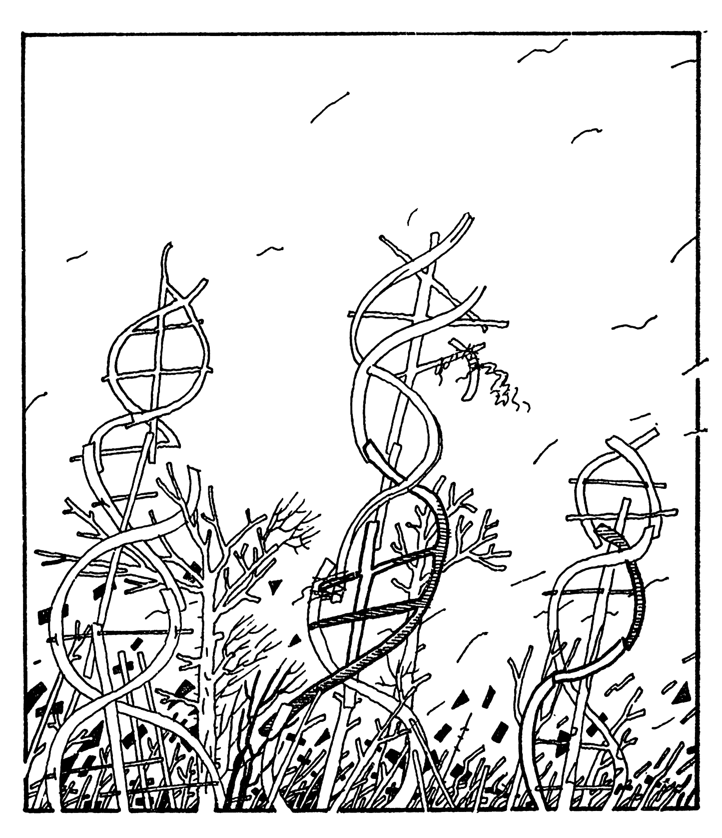
Итак, к 1939 году мутагенное действие физических, химических и биологических факторов на живой организм открыто и подтверждено. «Объекты» — самые разные. И мутации разные, а именно — генные, хромосомные, геномные (мы о них уже говорили). Это значит, что в наследственном веществе возникают изменения в виде и молекулярных изменений, и перестроек хромосом, и изменении числа хромосом. Казалось бы, перспектива к началу 40-х годов ясна и можно бы уже сформулировать положение об универсальном характере не только спонтанного, но и индуцированного мутагенеза, что в последующем действительно будет сделано. Но, к сожалению, только в последующем. Вторая мировая война задержит все исследования.

Здесь мне казалось бы весьма уместным сделать маленькое отступление по поводу запутанной судьбы приоритетов. Открытие мутагенного действия радиации во всех современных учебниках связывается с именем Г. Меллера. Между тем Г. А. Надсон и Г. С. Филиппов на два года ранее Г. Меллера, а Л. Стадлер в том же году безукоризненно доказали то же самое — мутагенное действие ионизирующих излучений. Приоритет же открытия химического мутагенеза приписывают всемирно известной Шарлотте Ауэрбах и крупнейшему советскому генетику И. А. Рапопорту, хотя в работах В. В. Сахарова и М. Е. Лобашева по меньшей мере на 10 лет раньше мутагенный эффект химических соединений аргументирован серьезными экспериментами. Как же объяснить столь очевидное предпочтительство в раздаче лавров первооткрывательства?

Причин здесь сразу несколько. Просто кому-то повезло в выборе объекта исследования, кто-то, удовлетво-

рив свою любознательность, ослабил внимание к исследуемому вопросу, кто-то в силу сложившихся обстоятельств изменил данному научному направлению, не придав значения собственной оригинальной находке. Одним словом, в каждом отдельном случае были свои причины. Но неизменным показателем высоких моральных качеств всех участников «мутагенного марафона» являлось их полное бескорыстие. Никто из них не гнался за славой и не тратил время на отстаивание приоритетов. И все они минуют забвения: история науки воздает им должное.

Открытие каждого вида индуцированного мутагенеза не сразу и далеко не в полной мере рассматривалось относительно его потенциальной опасности для человека.



Может быть, потому, что в 30—40-х годах вопрос о глобальных экологических изменениях и о мутагенных нагрузках окружающей среды еще не стоял столь злободневно, как сегодня. Вместе с тем выдающиеся ученые уже в те времена предвидели такую возможность. Так, Г. Меллер и Н. В. Тимофеев-Ресовский в 30-х годах поднимали в своих работах вопрос о возможной опасности ионизирующих излучений для человека. Однако широкий резонанс эта проблема получила только в 50-х годах после взрывов американских атомных бомб в Японии (1945 г.) и особенно в связи с многочисленными испытаниями ядерного оружия в атмосфере.

Примерно сходная ситуация наблюдалась и в становлении работ, связанных с химическим мутагенезом. Явление это считалось широко признанным с 1946—1947 годов после публикации работ Ш. Ауэрбах и И. А. Рапопорта. Однако полного понимания всей опасности химически индуцированных мутаций для человечества в ту пору еще не существовало. Оно появится лишь в 60-х годах (как и для радиационного мутагенеза), примерно два десятилетия спустя после открытия самого явления.

Справедливости ради надо сказать, что в свое время Ш. Ауэрбах и ее коллега Д. Робсон отправили в английский журнал «Нейчур» («Природа») письмо, в котором выразили беспокойство, связанное с повышенным мутационным риском для потомства онкологических больных, прошедших курс лечения алкилирующими соединениями. Но то был «глас вопиющего в пустыне». И общественность, к сожалению, его не услыхала. В обоснованности таких опасностей сомневались даже ученые. Так, например, крупнейшие американские генетики Дж. Ниль и У. Шелл через 10 лет после открытия химического мутагенеза в книге «Наследственность человека» писали: «Кроме того, в силу сложности механизма, поддерживающего постоянство химического состава человеческого организма, вряд ли можно ожидать, что действие различных химических реагентов может оказать достаточно сильное влияние на частоту мутаций у человека».

Таким образом, практически все ранние попытки привлечь интерес ученых и общественности к химическому мутагенезу у человека оказывались безуспешными. С химическими мутагенами в те времена больше работали

селекционеры-микробиологи и растениеводы. Они вполне успешно использовали химические соединения для индукции мутаций.

Вместе с тем вопрос об опасности химического загрязнения среды для наследственности человека, как это всегда бывает, продолжал «созревать», дожидаясь своего часа. И дождался. Этому способствовало сразу несколько обстоятельств.

Во-первых, химизация сельского хозяйства и промышленности, ставшая повсеместной во всех развитых странах. Темпы ее из года в год росли, а общее производство химических веществ постоянно увеличивалось. Появились первые серьезные отравления людей, связанные с загрязнением среды.

Во-вторых, экспериментальная генетика все больше и больше подтверждала правило универсальности химического мутагенеза и расширяла круг мутагенов. Уже к середине 60-х годов стало очевидным, что химические вещества способны вызвать молекулярные изменения в генах, а также нарушение структуры хромосом и их числа. Этот вывод был сделан на основании многочисленных экспериментов.

В-третьих, к тому времени были получены доказательства индукции мутаций с высокой частотой при воздействии на объект химическими соединениями без каких-либо других повреждающих изменений в клетке.

И, наконец, в-четвертых. Врачи, ученые, да и люди, весьма далекие от проблем генетики, забили тревогу по поводу участившегося рождения детей с пороками развития конечностей. Они появлялись в основном от женщин, принимавших во время первых трех месяцев беременности снотворное средство — талидомид. Его предложили в широкую фармацевтическую практику в 1957 году, а уже к 1961 году в аптеках многих стран ежемесячно продавали 1400 килограммов этого препарата, или 14 миллионов доз. (Вот каких масштабов за короткий срок достигает потребление широко разрекламированного препарата!)

В 1961 году общественность знакомится с первыми публикациями, выявляющими прямую связь пороков развития конечностей новорожденных с талидомидом. Суровая правда заключалась в том, что каждая четвертая-пятая женщина, употреблявшая это снотворное, произ-

вела на свет малыша-калеку (всего их родилось около десяти тысяч). Естественно, что были предприняты самые решительные меры: в 1961—1962 годах талидомид изымается из продажи.

Последствия его применения в качестве лекарственного средства поставили на повестку дня вопрос о более тщательной биологической проверке химических соединений. Дело в том, что талидомид не вызывает врожденных пороков развития или, как говорят по-научному, тератогенных эффектов у экспериментальных животных и его безвредность для человека вроде бы подразумевалась сама собой.

Но вернемся к генетическим эффектам ионизирующих излучений у человека. Конец 50-х годов. Испытания ядерного оружия в тот период проводятся в атмосфере, так что очень скоро отмечается повышение радиационного фона окружающей среды. И вопрос о последствиях для человека глобального повышения уровня радиации становится одной из главных научных проблем. Велик ли объем генетических изменений, обусловленных этими дозами? Каковы индивидуальные и популяционные последствия новых генетических изменений?

Ответы на эти вопросы хотела знать общественность. И все они требовали фундаментальных исследований. И прежде всего по изучению первичных механизмов радиационно-генетических повреждений, сравнительной чувствительности к облучению разных тканей, разных животных, биологической эффективности разных видов излучений. Мало того, возникла потребность в научно обоснованных прогнозах всевозможных последствий как для природы в целом, так и конкретно для человека.

Так уж случилось, что все эти интересы совпали и с моими личными. К тому же в 1959 году стала известна хромосомная этиология болезни Дауна, что не могло не вызвать заслуженного внимания медиков, в том числе и моего. Мой интерес к хромосомным болезням был еще усилен изучением генетических последствий радиации. Предстояло выявить частоту хромосомных болезней у новорожденных, изучить частоту первичных событий в зародышевых клетках родителей и многое другое. Работа предстояла большая, и меня очень увлек этот поиск.

Необходимо было обследовать тысячи детей, для чего мы, разумеется, широко использовали экспресс-диагнос-

тику (повторные же обследования проводили уже не в роддоме, а в семье). Приходилось анализировать и архивные данные, тщательно обдумывать узнанное, сопоставлять факты — в общем, шел типичный, но очень интенсивный процесс научной работы. По рекомендации Н. В. Тимофеева-Ресовского его расширили популяционно-географическим аспектом. В дополнение к основной работе в роддомах Москвы наладили связи с медицинскими учреждениями Тулы, Калуги, Свердловска. К работе подключили врачей роддомов, студенческую молодежь. И уже первые публикации убедили нас в правильности избранного пути (огромное количество запросов на оттиски статей приходило от зарубежных ученых). Но...

Оценка частот хромосомных болезней оказалась лишь частью начатой нами работы. Потому что расчеты радиационных последствий потребовали, с одной стороны, определения исходного уровня, или точки отсчета, а с другой — знания зависимости эффекта от дозы облучения.

Точка отсчета — это частота наследственных болезней (составной частью которых являются хромосомные болезни, которые мы тогда изучали). С оценкой зависимости эффекта от дозы облучения дело оказалось еще сложнее. Ведь облученных людей в ту пору было немного, количество детей у них было небольшим, как правило, двое. Следующее поколение будет через 20—30 лет.

Все это затрудняло прямую оценку генетических эффектов облучения, хотя такая система уже функционировала в Хиросиме и Нагасаки. И мы решили пойти своим путем. Общее мнение было единодушным: эту часть работы надо выполнять на облученных клетках человека, выращенных в культуре.

Мы развернули такую работу с разными вариантами опытов, распутыванием возможных ошибок, с отличием действительных эффектов от ошибок или артефактов. Короче говоря, сообща обосновывали принцип биологического измерения дозы облучения. Вся эта работа для меня лично сформировалась в конкретное направление исследований (хромосомы человека и облучение), через которое я, собственно, и вошел в другие разделы медицинской генетики. Но вновь к этой тематике мне пришлось вернуться лишь много лет спустя и, к сожалению, при чрезвычайных обстоятельствах.

...Случилось страшное. Реактор Чернобыльской АЭС вышел из повиновения. Но не будем здесь вдаваться в причины аварии. Они разобраны, виновные наказаны, уроки извлечены. Вся страна включилась в ликвидацию ее последствий. Весь мир готов был прийти к нам на помощь. Многие зарубежные врачи, ученые сразу предложили свою помощь. Некоторые даже приехали в СССР и здесь, на месте, помогали советским медикам. Получил предложения о помощи и я от норвежского генетика профессора Пера Офтедала, эмбриолога американки Джилианы Бирн, американского генетика профессора Джеймса Ниля, нидерландского генетика А. Натараджана, генетика из ФРГ профессора Ф. Фогеля. Канадский генетик Джон Хедл уже 1 мая 1986 года откликнулся телеграммой следующего содержания: «Дорогой Николай. Мы представляем коммерческую радиационную дозиметрическую службу через Био-мутатек. Если мы можем быть полезны, пожалуйста, позвоните мне по телефону 416-851-3937. Искренне Джон А. Хедл».

С Джоном мы познакомились на международных совещаниях. Не раз обсуждали вопросы мутагенного действия факторов внешней среды. Особенно сблизились во время II Международной конференции по мутагенам внешней среды, которая проходила в Эдинбурге в июне 1977 года на базе Эдинбургского университета. Жили мы все в университетском студгородке (кемпусе). Простота студенческих общежитий, интерес к обсуждаемым вопросам, демократичность председательствующих на заседаниях, ласковая летняя погода Шотландии, прекрасные виды холмистых окрестностей вокруг университета — все это способствовало неформальному общению, сближению представителей разных стран.

Нужно сказать, что в работе конференции участвовали такие «киты» мутагенеза, как Ш. Ауэрбах, Ф. Собельс, Б. Бриджес, Д. Эванс. Серьезные научные доклады и дискуссии велись о новых методах проверки влияния факторов внешней среды, вызывающих мутации. Разумеется, каждый отстаивал свой метод, а требования ко всем методикам предъявлялись жесткие: достоверность выявления мутагенности, быстрота определения и экономичность. Джон Хедл выступал с обоснованием метода учета микроядер (дополнительное маленькое ядро) в клетках костного мозга млекопитающих, ко-

торый основывался на следующем. Микроядра образуются за счет хромосом или их частей, которые при делении не включаются в основное ядро из-за повреждений. На первый взгляд метод казался не очень достоверным, так как основывался на изучении не первичных событий, а их последствий. Однако строгие эксперименты Джона Хедла (с соавторами) рассеяли все сомнения. Объективность оценки мутагенности с помощью его метода скоро стала очевидной.

Обсуждая во время пешеходных прогулок по эдинбургским холмистым окрестностям эксперименты Джона — с одной стороны, оценивая работы нашей лаборатории по закономерностям мутагенеза в клетках человека — с другой, мы, естественно, переходили от науки к культурным связям, а затем и общечеловеческим ценностям вообще. Шли годы, иногда мы обменивались оттисками работ, иногда поздравительными открытками. Никогда не сомневался я в том, что на Джона можно положиться. Так, собственно, и случилось. Пришла беда — и он тотчас протянул нам руку помощи.

В принципе генетические последствия у населения, проживающего в районах выпадения радиоактивных осадков в результате аварии на Чернобыльской АЭС, вполне возможны. Как, впрочем, и от любого другого облучения. Однако, как показывают расчеты на основании материалов Научного комитета ООН по действию атомной радиации, предположительное увеличение числа больных с наследственными болезнями в таких случаях будет невелико. И его довольно трудно выявить. Ведь число мутаций зависит от дозы облучения, а они по сравнению с дозами, выпавшими на долю населения Хиросимы и Нагасаки, пережившего взрывы атомных бомб, небольшие. А ведь даже там генетических эффектов почти не удалось выявить.

Так что количество детей с наследственными болезнями, которое рождается постоянно и везде (это примерно 5 детей из 100) в случае некоторого увеличения радиационного фона может лишь незначительно повыситься (на десятые и сотые доли процента).

Однако это не означает, что ученые и власти могут успокоиться. Любые генетические эффекты в популяциях человека вредны. Поэтому надо быть настороже, тем более что методы оценки генетической опасности

облучения для человека еще недостаточно чувствительны. Они требуют незамедлительного усовершенствования и скорейшего введения в систему медико-генетического наблюдения за населением.

В то же время о радиационном повреждении хромосом в результате аварии на Чернобыльской АЭС уже сегодня можно говорить вполне определенно. К таким выводам ученых привело изучение лимфоцитов. Дело в том, что клетки крови, циркулируя в организме, накапливают повреждения от хронического действия радиации. Оно выражается в повреждении хромосом пропорционально дозе облучения. Принцип биологической дозиметрии на том и основан. Взятые из организма лимфоциты размножаются в питательной среде (при определенных условиях). Хромосомы, в том числе и поврежденные, наблюдать в таких клетках нетрудно. По числу поврежденных хромосом можно судить о дозе облучения, полученной тем или иным человеком. При этом неважно, каким образом получил он это облучение: от внешних источников или от внутренних (от изотопов в организме). Именно такую работу наша лаборатория и проводит сейчас в разных районах Белоруссии, Украины, Калужской области. Ее задача — оценить популяционную дозу облучения в конкретных экологических условиях.

Иногда меня спрашивают: что более опасно для человека с генетической точки зрения — радиация или химия? Мой ответ всегда один: и то и другое, поскольку радиационный фактор прочно вошел в нашу жизнь и к естественному фону ионизирующих излучений все больше и больше прибавляется «фон» от загрязнения биосферы радиоизотопами, от медицинских процедур (диагностические процедуры или лечебные), от производственных контактов (им подвержены специалисты, работающие на атомных станциях, атомных кораблях, научные сотрудники и т. д.). Человек за 30 лет (к этому возрасту многие заканчивают деторождение) «накапливает» в среднем дозу облучения около 3 бэр (биологический эквивалент рентгена). Много это или мало?

Немного, чтобы говорить о конкретной опасности, но больше, чем было 30—40 лет назад. Немного, если иметь в виду и предельно допустимый уровень радиационного воздействия, который считается в пределах нормы 35 бэр

за 70 лет, а профессиональное облучение не должно превышать 5 бэр в год.

Памятуя об опасности генетических последствий, необходимо каждому стремиться уменьшать дозы облучения (врачам, радиологам, работникам АЭС, научным сотрудникам). В том случае, если нереально избежать облучения и «соприкосновение» все же неизбежно, необходим жесточайший индивидуальный контроль, необходимо обеспечить предотвращение даже минимальной утечки изотопов в биосферу. Я уже не говорю о таких явлениях, как Чернобыль или Семипалатинск. Их просто не должно быть, ибо это прямая угроза здоровью человечества. В том числе генетического.

Что касается химических веществ, они тоже подлежат строжайшей генетической проверке, поскольку мутагенные химические соединения обнаружены среди лекарственных препаратов и других веществ, применяемых в медицине (антисептики, смеси для наркоза). Список лекарств с мутагенным эффектом постоянно пополняется. На первом месте (то есть с наиболее выраженным мутагенным эффектом) в нем стоят цитостатики и иммунодепрессанты. В целом же это большой перечень, куда входят противосудорожные, гормональные и другие препараты. В СССР с 1976 года введена обязательная проверка каждого нового лекарственного препарата на мутагенность, предшествующая его клиническому испытанию.

Химические вещества в промышленности составляют наиболее обширную группу антропогенных факторов окружающей среды. Они проникают в организм разными путями: через легкие, кожу, пищеварительный тракт. Установлено мутагенное действие многих синтетических соединений (винилхлорид, хлоропрен, эпихлоргидрин, эпоксидные смолы), органических растворителей (бензол, ксилол, толуол), ускорителей вулканизации, тяжелых металлов и их солей (свинца, цинка, кадмия, ртути, хрома, никеля, мышьяка, меди).

К сожалению, комплексный характер некоторых производственных процессов часто не позволяет вычленить конкретный мутагенный фактор, но частота хромосомных повреждений повышена у рабочих таких производств, как металлургическое, лакокрасочное, нефтеперерабатывающее, сварочное и многие, многие другие.

Вывод: проверка производственных факторов на мутагенность должна стать частью гигиены труда. Вопрос этот особенно важен еще и потому, что с химическими соединениями на производстве контактируют обширные контингенты людей. И, как правило, молодых!

Потенциальная мутагенная опасность заключена и в химизации сельского хозяйства, главным образом, в связи с использованием пестицидов. Они циркулируют в биосфере, мигрируют в естественных трофических цепях, накапливаясь в некоторых биоценозах и сельскохозяйственных продуктах. Человек контактирует с ними в процессе их производства и применения в сельском хозяйстве. Небольшие количества этих веществ содержатся в пищевых продуктах, в воде.

Хотелось бы обратить особое внимание на мутагенные факторы в нашем быту. Не вызывает никаких сомнений мутагенный эффект курения, жевания табака и бетеля. При этом величина эффекта зависит от числа выкуриваемых сигарет. Описано мутагенное действие некоторых красителей для волос, пищевых добавок (сахарин, консерванты, красители), естественных токсинов (афлотоксины). Эта группа мутагенов существует давно. Например, пережаренная пища, грибковые токсины, дым — все это было характерно для среды обитания человека еще на ранних стадиях его развития. Однако в наши дни «арсенал» бытовой химии невиданно расширился за счет новых синтетических веществ. Именно они должны подвергаться строгой проверке.

Надеюсь, что приведенные выше примеры убедили читателя в том, насколько серьезна задача предотвращения мутаций, возникающих под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды. По крайней мере экспериментальная проверка новых факторов среды должна быть полностью подчинена этой задаче, обеспечивая бескомпромиссное выявление всех мутагенно опасных веществ и изъятие их из производства.

И все-таки... даже самая тщательная экспериментальная проверка не в состоянии предотвратить опасность. Дело в том, что в реальных условиях воздействие факторов окружающей среды на наследственность человека всегда комплексное или комбинированное. Следовательно, экспериментальная проверка, в том числе и на клетках человека, не может дать полной уверенно-

сти в безопасности окружающей среды с генетической точки зрения. Поэтому генетики предлагают организовать систему контроля за динамикой частот наследственных болезней непосредственно в популяциях человека с учетом интенсивности воздействия факторов внешней среды. Такую систему называют генетическим мониторингом.

Предложены разные методы его осуществления. Все они требуют взаимодействия с органами здравоохранения, лабораторного обеспечения, наконец, соответствующей квалификации кадров. В общем, работа нелегкая, но уходить от нее никак нельзя. Многие выдающиеся ученые, понимая опасность мутагенеза под воздействием факторов окружающей среды, не жалели времени и сил на организацию защиты человека от мутагенов и канцерогенов. Среди них — Шарлота Ауэрбах, с именем которой связано, как я уже говорил, открытие химического мутагенеза.

Шарлотта Ауэрбах стала широко известна в нашей стране после перевода в СССР ее замечательной книги «Генетика в атомном веке» (1959 г.). В то время генетической литературы (научной, а тем более популярной) было еще очень мало, а учебников не существовало вовсе. И вот появляется небольшая, предельно легкая по изложению, логичная и захватывающе интересная книга. Думаю, что для тех, кто именно в тот период делал свой профессиональный выбор, книга сыграла решающую роль. По крайней мере для медиков и биологов моего поколения она стала ориентиром в науке, поскольку в отечественной биологии той поры официально признавалось лысенковское направление.

Позднее Ш. Ауэрбах написала (и они переводились у нас) еще две книги — «Генетика» (1966 г.) и «Наследственность» (1969 г.). Ее блестящий талант популяризатора реализовывался не только в лекциях, в беседах, встречах с молодежью, но и в этих книгах. Очевидно, была у исследовательницы такая внутренняя потребность — делиться знаниями.

Обычно крупные ученые не хотят (а лучше сказать — жалеют) тратить время на популярные книги. Между тем Ш. Ауэрбах к середине 50-х годов, то есть в пору написания своих научно-популярных книг, была широко известной среди генетиков мира своими плодотворными

исследованиями и продолжала активно работать. Поэтому для многих, знавших ее лично, популяризаторское умение ученой было приятной неожиданностью. Если захотите убедиться в том и вы — прочитайте вышеупомянутые книги. Уверен, не только не пожалеете, но и получите большое удовольствие.

Родилась Ш. Ауэрбах, училась и работала в Германии до 1933 года. Однако после прихода Гитлера к власти ей пришлось эмигрировать в Шотландию, где она и оставалась до конца своей жизни, обретя в ней вторую родину. Здесь, в Институте генетики животных Эдинбургского университета, она работала. Только в 1969 году прославленная ученая уходит в возрасте 70 лет в отставку. Однако и после этого она продолжала активно, долго, а главное — плодотворно работать.

Вся жизнь Ш. Ауэрбах связана с экспериментальным мутагенезом. Еще в середине 40-х годов ею была открыта способность иприта и ипритоподобных соединений повышать частоту мутаций у дрозофилы. Она подметила, что полные и мозаичные мутанты появляются через ряд поколений. Причины такой мозаичности Ш. Ауэрбах увидела в предмутационных потенциальных изменениях хромосом. Именно это направление явилось определяющим для многих ученых в изучении мутагенеза.

В последние годы Ш. Ауэрбах уделяла много внимания охране человечества от индуцированного мутагенеза. Она неоднократно затрагивала эту тему в докладах на международных конференциях по мутагенам окружающей среды, сообщениях на рабочих группах, дискуссиях. Иногда просто ее присутствие в аудитории, встречи в кулуарах стимулировали обсуждение актуальных вопросов. Работоспособность ученой до последних лет жизни оставалась поразительной. Вот несколько примеров.

В 1978 году в 79-летнем возрасте Ауэрбах приезжает в Москву на XIV Международный генетический конгресс и очень активно участвует в заседаниях, посещает генетические учреждения (в том числе наш институт), музеи. На следующий год (ей через 2 месяца исполнялось 80 лет) я получил от нее такое письмо.

«13 марта 1979 г. Дорогой профессор Бочков, благодарю вас за присылку мне копии моей переведенной книги. Я надеюсь, что она будет иметь успех в Ва-

шей стране. Я была бы благодарна за еще одну копию, чтобы дать ее коллеге, который читает по-русски.

Я также получила удовольствие от встречи с Вами в Москве. Возможно, я увижу Вас снова в Югославии в сентябре, но я еще не решила, принимать ли приглашение как почетному гостю. С добрыми приветами и хорошими пожеланиями,

Искренне Ваша, Ш. Ауэрбах».

Через два года после этого письма мы встретились с ней в Японии на III Международной конференции по мутагенам окружающей среды, где она прочитала интереснейшую лекцию: «Вид с башни из слоновой кости», посвященную итогам и перспективам разработки проблем мутагенеза. Всю неделю она была активной участницей заседаний с утра до вечера. Это в свои-то 82 года! И я благодарен судьбе, что на протяжении 20 лет она подарила мне встречи с ученым такой величины, как Ш. Ауэрбах, в Брно (ЧССР), Париже, Москве, Эдинбурге, Триангл-Парке (США), Токио.

К проблемам создания достоверной оценки мутагенной опасности факторов окружающей среды постоянно привлекались все новые и новые научные силы. Более того, возникла необходимость объединения усилий ученых. В результате появились общества, комиссии и программы, работающие над этой проблемой: Общество по мутагенам окружающей среды (США), Европейское общество по мутагенам окружающей среды, Японское общество по мутагенам окружающей среды, Международная ассоциация обществ по мутагенам окружающей среды, Международная комиссия по защите от мутагенов и канцерогенов окружающей среды, Международная программа по безопасности химических веществ.

И это далеко не весь перечень. Такое внимание к проблеме охраны наследственности человека вполне понятно. С ним оно живет и сейчас, не всегда достаточно удачно «вписываясь» в постоянно меняющиеся условия среды. Поэтому будущее груза мутаций во многом зависит от динамики мутационного процесса в современных условиях, о чем никогда нельзя забывать. Ибо в этой истине — ключ к здоровью будущих поколений.



Глава 12
ОСТОРОЖНО — ЧЕЛОВЕК!

Характерными биологическими чертами человека является и небольшая численность потомства, и продолжительный срок строго необходимого материнского ухода, и длительный период до наступления половой зрелости. С биологической точки зрения эти качества не способствуют выживанию вида. Между тем для человека они оказались не только не опасными, но и полезными. Длительный период созревания составляет предпосылку для пластичности формирования психических и физических свойств, то есть для обучения. Другими словами, это дает возможность полнее развертывать генетическую программу. Социальная организация человека делает безопасным длительный период созревания (у человека это почти треть жизни), потому что семья и общество могут обеспечить индивида в течение этого периода всем необходимым.

Как много поломано копьев на протяжении тысячелетий в жарких обсуждениях природы человека и как мы все еще далеки от ее понимания! Конечно, общую концепцию формирования личности в индивидуальном и историческом плане можно выразить в виде представления о диалектическом единстве биологических и социальных факторов и их развитии. И те, и другие находятся между собой в сложнейшей взаимозависимости

и тесном многостороннем взаимодействии. Свидетельств тому более чем достаточно. Известно, например, что, даже обладая биологической нормой, человек не всегда развивает свои способности в силу сложившихся социальных условий, и наоборот, когда социальные факторы существенно улучшают становление больного человека, возможности которого, казалось бы, ограничены самой природой.

Так, дети, выросшие среди зверей (Маугли — классический пример), не могут освоить даже разговорного языка, а тем более учиться. Но ведь исходно они были нормальными и потенциально способными к полной реализации своих способностей, к формированию личности, к освоению социальных сторон ее жизни!

Или другой пример противоположного свойства. Мы уже упоминали о болезни Дауна. Эта хромосомная болезнь характеризуется тяжелой идиотией. Однако если с больными детьми с самого раннего возраста заниматься по специальной программе и терпеливо продолжать эти занятия до взрослого состояния, то больные обучаются обслуживать себя, адекватно вести в общественных местах, иногда даже учиться в специальных школах. Другими словами, воспитательный эффект трудно переоценить. А ведь речь идет о детях с глубоким недоразвитием мозга!

Это уникальное обстоятельство отмечали еще передовые генетики 20—30-х годов нашего столетия (когда сама генетика человека находилась на начальном периоде развития), удивительно правильно оценивая роль генетических и социальных факторов в развитии человека. В этой связи в первую очередь мне хотелось бы упомянуть взгляды талантливого советского генетика Ю. А. Филипченко — организатора первой кафедры генетики в России (в 1918 году, в Петербургском университете). Свою точку зрения о природе человека он наиболее точно выразил в статье «Интеллигенция и таланты» (1925 г.), показав в ней значение воспитания для становления талантов.

Как вы сами понимаете, такой аспект проблемы в период зарождения новой интеллигенции из наиболее талантливых представителей рабочих и крестьян был особенно важен. Ю. А. Филипченко рекомендовал устранить классовые и другие барьеры для притока в уни-

верситеты и институты наиболее способной рабоче-крестьянской молодежи. Основываясь на анализе модных в то время евгенических течений Запада, Ю. А. Филипченко сформулировал свою точку зрения по вопросам вмешательства в наследственность человека. Его позиция отличалась гуманными рекомендациями, отрицающими любые принудительные меры негативной евгеники.

Нельзя сказать, что тогда не существовало других мнений о значении наследственности и среды в развитии человека. Они, конечно, были, к тому же прямо противоположные тем, которых придерживался Ю. А. Филипченко. Так, если формирование идеологии развития личности в Советском государстве во второй половине 20-х годов и в 30-е годы шло под углом зрения определяющего унифицирующего влияния социальных мер, то ряд немецких генетиков и антропологов в то же самое время обосновывали примат биологического фактора, дабы подвести фундамент под расовую гигиену, взятую нацистами на идеологическое вооружение при проведении геноцида против лиц неарийского происхождения.

Но давайте обратимся к авторитетнейшему генетику того периода, к одному из самых блистательных ее представителей — Томасу Моргану, получившему Нобелевскую премию за свои исследования. И хотя он проводил их на дрозофиле, вот к каким выводам по поводу человека пришел ученый: «У человека, таким образом, два процесса наследственности: один вследствие материальной непрерывности (половые клетки) и другой — путем передачи опыта одного поколения следующему поколению посредством примера, речи и письма. Способность человека общаться с себе подобными и воспитывать свое потомство является, вероятно, основным фактором быстрой социальной эволюции человека».

Сказано достаточно определенно, но это положение спустя примерно 10 лет уточнил С. Н. Давиденков. Соглашаясь со смыслом сказанного Т. Морганом, он писал: «Может быть, было бы лучше, ради ясности, не говорить вместе с Морганом о «двух процессах наследственности», а называть их различно. Пусть «наследственностью» остается то, что передается из поколения в поколение через половые продукты, то же, что

передается посредством выучки, будем называть «преемственностью».

Но может ли кто-либо всерьез отрицать факт наличия в каждом человеке биологически наследуемых свойств, заложенных природой?

Конечно, не может. Но вот значение среды обитания для биологического развития организма оценивается далеко не так однозначно, особенно значение социальных факторов, ведь это тоже среда обитания человека! Одни считают биологическое развитие жестко детерминированным, другие полагают, что возможна его коррекция, пусть пока эмпирически найденная, но в перспективе, по мере прогресса генетики, методы вмешательства в развитие человека, в его биологию станут все более прицельными.

Что касается социально приобретаемых свойств человека, то значение среды (окружение, школа, воспитание) в их развитии не вызывает сомнения. Споры, однако, шли по вопросу значения биологических предпосылок для развития личности путем социальной преемственности. Можно выделить, пожалуй, три ключевых момента в этих спорах: 1) влияет ли ген напрямую на развитие личности; 2) влияет ли социум также напрямую на развитие личности (школа, семья и т. д.); 3) влияет ли социум на развитие личности опосредованно, через гены.

Вот что по этому поводу сказал выдающийся советский генетик Д. К. Беляев в своем докладе «Генетика, общество, личность» на XV Международном генетическом конгрессе (Дели, 1983 г.): «Однако социальная среда, в решающей степени формируя общественное сознание, не отменяет и не может отменить межличностную генетическую изменчивость и генетическую уникальность индивидуума. Социум не может играть роль абсолютного деспота в формировании человеческой личности, поскольку его императивы, под воздействием которых человек находится независимо от собственного желания, сталкиваются с императивами генов, которые человек также не выбирает по своему желанию. Следовательно, идущая от Аристотеля идея, что каждый ребенок представляет собой «чистую доску», не находит себе подтверждения».

Некоторые исследователи, говоря о неограниченных

возможностях воспитания, все таланты личности считали результатом его одного. Думаю, что никакая степень социальной преемственности невозможна без хотя бы минимальных биологических предпосылок. Например, культурные ценности, созданные и накопленные человеческой цивилизацией, не могут полноценно восприниматься, а тем более развиваться людьми с неполноценной психикой (болезнь Дауна, олигофрения и т. д.). Не вырастет спортсменом ребенок с талассемией или миопатией Дюшена.

Конечно, мне можно возразить, что я привожу примеры крайне болезненных случаев. Но ведь и не крайние варианты покажут то же самое. Если у человека обостренное восприятие боли, то он не сможет усиленно тренироваться, потому что после тренировок болят мышцы; такой человек будет пребывать в постоянном дискомфорте. Какие уж там систематические тренировки!

Итак, с моей точки зрения, в одинаковой степени неправомерно и неправильно преувеличивать значение либо биологических, либо социальных факторов. В первом случае речь идет о «биологизаторстве» природы человека, во втором — о «социологизаторстве». И то, и другое отдаляют нас от правильного понимания процессов развития человека, его природы. А приблизить к нему может лишь изучение взаимодействия биологических и социальных факторов. Почему не просто их соотносительная роль, а именно взаимодействие — главный предмет познания?

Да потому, что с точки зрения логики или нормального рассуждения при двух непременных факторах события они оба необходимы, и дело не в относительной их роли. Нельзя же варить кашу только из крупы. Нужна еще вода (или молоко). А что в конкретной ситуации важнее (это и есть относительная роль) — зависит от обстоятельств. Дефицитом в каше может оказаться крупа, вода и даже соль. Так вот и развитие организма. В разные периоды ему требуется разное, и усваивается оно тоже по-разному.

Значит, сначала предстоит изучить роль конкретных социальных факторов (со временем она становится все большей и большей) и не менее конкретных биологических факторов, определяющих развитие какого-то свойства (или признака). И только после этого можно

приступать к изучению их взаимодействия в разные периоды онтогенеза.

Конечно, подобную схему в общем виде не так уж и трудно себе представить. Гораздо сложнее разработать методы расшифровки закономерностей развития. Разве легко, скажем, создать методы прогнозирования развития способностей конкретного спортсмена? Работы в этом направлении ведутся, но будем откровенны — пока что решает здесь все интуиция тренера.

Но все эти «спортивные» трудности по сравнению с изучением взаимодействия биологических и социальных факторов в умственном развитии человека представляются просто элементарными. И хотя генетика поведения делает большие успехи, главные открытия в ней еще впереди. Понимание процессов развития человека осложняется тем, что в этих целях используют в качестве модели лишь его наследственно обусловленные особенности поведения (часто психические болезни), что не позволяет сделать адекватных заключений о формировании умственного развития в норме. Так что основная работа еще, как я уже отмечал, нас ждет.

В связи с рассмотренными выше соображениями о природе человека возникает много и этических вопросов. Ведь открытия в области биологии (в генетике, в частности) и медицине затрагивают не только интересы общества в целом, но и каждого человека. В генетике человека легко проследить непосредственную связь научных исследований с этическими вопросами (или даже проблемами). Часто зависимость научных поисков, их конечных результатов от этического смысла, как говорится, лежит на поверхности. В то же время нередко именно ошибки этического плана тормозили развитие науки. Так, евгенические попытки улучшения природы человека, предпринимавшиеся в начале нашего века и в 30-е годы, имели крайне нежелательные как социальные, так и научные последствия. Например, по этой причине в ГДР исследования по генетике человека были возобновлены только в начале 70-х годов.

Этические вопросы принимают особенную остроту на фоне быстро развивающихся науки и общества. За свою короткую историю генетика осуществила такой прогресс, что привела человека к порогу всемогущества, позволяющего ему уже в недалеком будущем самому

определять свою биологическую судьбу. Вот почему вопрос об этически контролируемом использовании потенциальных возможностей генетических открытий поднимается сейчас в столь острой форме. Речь при этом может идти о создании новых форм биологического оружия или новых формах воздействия на человека.

Но даже не только применительно к использованию достижений генетики в военных целях, но и в том случае, когда они применяются для сохранения и улучшения здоровья человека, вопрос о строгом соблюдении этических общечеловеческих норм не снимается с повестки дня. Здесь я вспомнил бы еще и о деонтологических принципах — о врачебной этике. Остановимся немного подробнее на этой теме.

Больные с наследственными заболеваниями, их семьи и родственники родителей по обеим линиям составляют большую группу населения. Представляется, что даже при рассмотрении только серьезной наследственной патологии вышеупомянутая группа (больные и их семьи) составит не менее одной десятой части всего населения. Группа эта имеет некоторые общие черты, потому что наследственные болезни, как правило, не только тяжелые, но и пожизненные, передающиеся из поколения в поколение, поскольку в семье рождается не один и не два больных ребенка. Все это создает для семьи атмосферу некоего своеобразного проклятия, обреченности.

Конечно, все элементы соблюдения врачебной и общечеловеческой морали по отношению к больным и членам их семей остаются в силе, но применительно к данному кругу людей существуют еще и специфические этические вопросы. Так, если врач при оказании помощи любому больному придерживается гиппократовского принципа «не повреди», то в случаях с наследственной патологией он должен позаботиться еще и о том, чтобы «не повредить» и членам его семьи в самом широком смысле слова, в том числе и будущим поколениям.

Давайте разберем, хотя бы кратко, некоторые этические вопросы, возникающие в связи с прогрессом медицинской генетики. О том, как они могут решаться в разных странах, при разных системах здравоохранения с разным уровнем медицинской помощи, вы, вероятно, догадываетесь сами.

Прежде всего начнем с этических вопросов ранней диагностики наследственных болезней. Сразу оговоримся, что диагностика наследственной болезни в клинической стадии раньше рассматривалась однозначно — как приговор «обреченности» или смертельного исхода. Для многих болезней такое положение сохраняется, к сожалению, и в настоящее время, несмотря на большие успехи в лечении. А вот ранняя диагностика — диагностика в доклинической стадии — принципиально изменила сам характер оказания помощи, о чем мы с вами уже говорили. Речь ведь идет не просто о диагностике, а о последующем профилактическом лечении, то есть об оказании реальной помощи семье.

Но коль скоро диагностика в доклинической стадии возможна, то каждая мать имеет право на обследование ребенка. Отсюда и вывод и задачи медицинской генетики: система такой диагностики должна стать тотальной. Если она тотальна для всех новорожденных, то она просто не может, не имеет права быть дорогой, иначе ее не сделаешь общедоступной. Выход из данной ситуации существует один — такая диагностика должна, как мы говорим, стать просеивающей (скринирующей, то есть отвечающей «да» или «нет» по поводу наличия наследственной болезни). Этические вопросы, возникающие при введении просеивающих программ, не являются твердо закрепленными во времени и в конкретных регионах. Ведь некоторые из них возникали как «болезнь роста».

Первые попытки применения просеивающих программ для диагностирования были предприняты учеными. А потому все они оказались квалифицированными и, естественно, успешными. Но очень скоро, особенно в нашей стране, «научно-потребительское» отношение к программам взяло верх. А в итоге, во-первых, появились малообоснованные (под видом оригинальных) и малопроверенные программы. Во-вторых, в массовом масштабе (в пределах большого города, например) началось диагностирование болезней (вернее, предклинических состояний), для которых еще не существовало методов лечения. Выходило, что ребенку ставили диагноз как бы «раньше времени», так как никакой — ни социальной, ни медицинской — помощи ему не оказывали. О каких же этических нормах могла в данном

случае идти речь, если родители больного в итоге получили одни «дополнительные» страдания, зная, как страшно он болен, и не имея никакой возможности ему помочь!

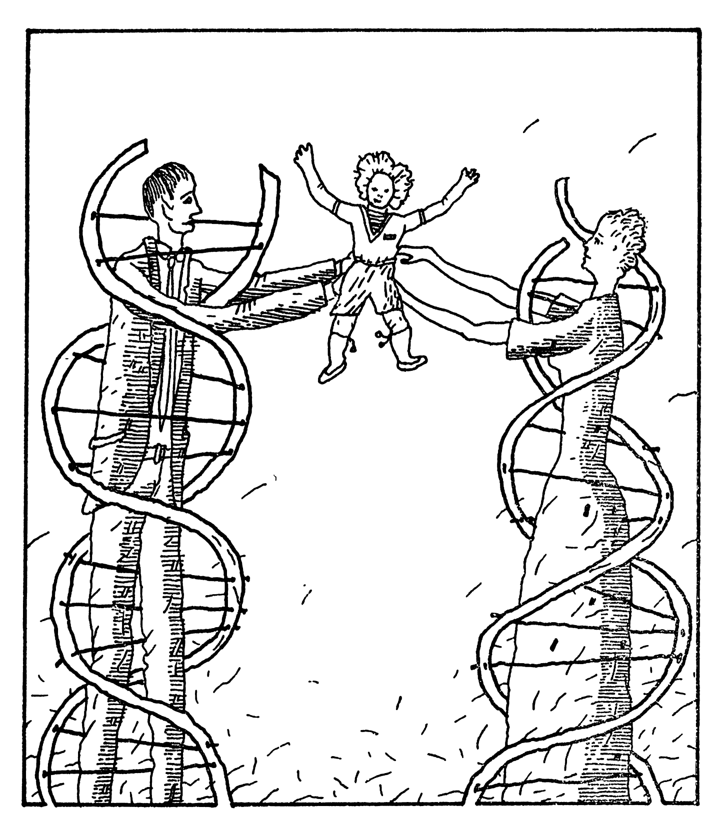
Приведу такой пример. Долгое время во многих странах мира с чисто научными целями диагностировали гистидинемию — одно из нарушений обмена веществ, проявляющееся, как правило, в доброкачественной форме. Дело усугублялось тем, что в случаях ее выявления проводилось мучительное для родителей и детей, но абсолютно неэффективное лечение. Совершенно очевидно, что принципы врачебной этики в данном случае были просто отброшены. К сожалению, в этой работе, игнорируя деонтологические принципы, участвовали генетики многих стран, в том числе и советские.

Нерешенные этические вопросы (ведь нельзя все решить только запретами) обязывают ученых к разработке таких систем или программ диагностики, при осуществлении которых нарушение морали исключается. И если примерно на протяжении десяти лет научная проработка программ осуществлялась под девизом: «Диагностировать все, что можно», — то затем на основе полученных данных стали вырабатываться строгие показания к проведению программ с обязательным учетом этических норм.

Здесь я должен высказаться вполне категорично: какие-либо нарушения медицинской и общечеловеческой морали окажутся просто невозможными, если при ранней диагностике наследственных болезней в общегосударственном масштабе будут соблюдаться следующие два условия.

Первое из них связано с уточнением диагноза. Дело в том, что просеивающая программа всегда дает лишь предварительный диагноз какой-то группе детей (в этом и заключается принцип экономичности таких программ). Так вот, во всех случаях первичного выявления больных необходима уточняющая диагностика. Потому что просеивающие программы (вновь обращаю внимание читателя на данное обстоятельство) не исключают возможности ложноположительного результата анализа (диагноза). А если он окажется неверным? Тогда на

лечение (часто весьма обременительное для родителей) попадет здоровый ребенок. И что еще страшнее — ярлык грозного недуга будет сопутствовать ему долгие годы, а может быть, и всю жизнь. Надо ли говорить, сколь тяжкий моральный урон будет нанесен вполне конкретному человеку. Страдания усугубляются еще и ограничением в выборе профессии, круга друзей, знакомых. А сколько горя придется пережить родителям ребенка, членам его семьи. Более того, некоторые из них, напуганные страшным диагнозом, могут отказаться от деторождения. И все это только потому, что кто-то, когда-то в силу собственной лености или жалости (чтобы не беспокоить пациента) не провел «подозреваемому» в носительстве патологического гена уточняющей



диагностики, нарушив тем самым свои профессиональные обязанности.

Второе условие выполнения программ ранней диагностики наследственных болезней заключается в обеспечении диспансеризации выявленных больных, их профилактическом лечении, оказании социальной помощи, медико-генетическом консультировании родителей и их родственников детородного возраста. Если это условие не выполняется и государство не в состоянии обеспечить диспансеризацию и лечение больных, то ранняя диагностика должна рассматриваться в качестве экспериментальной процедуры, соответствующей интересам научного сотрудника или организатора здравоохранения, но отнюдь не приносящей пользы индивиду. Ну а как быть, если надо провести обследование с чисто научными целями, а методы лечения предполагаемого заболевания еще не разработаны? К тому же есть уверенность, что исследование никак не отразится на здоровье обследуемых и никак не затронет их интересов?

Выход из такого положения прост: все диагнозы должны быть анонимными или «слепыми». Только при этом в отношении конкретных лиц не нарушатся моральные нормы.

Но коль скоро лечение выявленных больных является необходимым элементом всей системы помощи больным, то нужно подчеркнуть: с точки зрения соблюдения этических норм в отношении наследственно отягощенных больных может быть принят только принцип добровольного лечения. Принудительное (законодательное) лечение детей, а не дай бог и под грубым нажимом, если даже оно бесплатно, аморально, поскольку наносит душевную травму родителям, считающим своего ребенка здоровым и не верящим в наличие у него болезни. В связи с этим мне вспоминается вот какой случай из практики нашей лаборатории.

Один из сотрудников определял частоту хромосомных болезней, исследуя половой хроматин у детей в родильном доме. В случае обнаружения аномалии по *X*-хромосоме он был обязан уже на дому посетить ребенка и повторно взять мазок со слизистой щеки (всего лишь!), чтобы удостовериться в правильности ранее поставленного диагноза. Но когда специалист появился в доме младенца, отец последнего, гордившийся рожде-

нием сына, спросил его о цели обследования. И тот, нисколько не задумавшись, сказал, что проводится оно с целью установления заболевания, которое в дальнейшем может вызвать у мальчика нарушение полового развития (речь шла о мальчике предположительно с двумя *X*-хромосомами вместо одной).

Думаю, что вы догадываетесь о последствии: врач едва успел ретироваться, ибо отец воспринял его сообщение как прямое покушение на мужскую честь их рода.

Подобную реакцию можно было предвидеть и заранее. Потому-то прежде, чем сообщать родителям о диагностировании у ребенка тяжелой болезни, врач должен их самих соответствующим образом подготовить, убедить в необходимости лечения. Ведь решение о проведении курса лечения должны принять именно они. Принять добровольно. Иначе возможен серьезный конфликт между родителями и врачом. Моральная оценка действий врача в таких ситуациях сходна с получением согласия родителей на операцию ребенка.

Как вы уже знаете, помимо просеивающих диагностических программ, существуют еще и избирательные (селективные), относящиеся к определенному контингенту больных. Это может быть диагностика конкретных заболеваний или гетерозиготных состояний. Поскольку такие программы применяются не ко всем, а к каким-то определенным группам людей, то при их осуществлении возникает еще больше ограничений этического плана, чем при просеивающих программах. И хотя обследование проводится в интересах здоровья обследуемого, его родственников или будущих детей, все же многие, даже образованные люди воспринимают его как некое ограничение свободы их волеизъявления и как посягательство на право принятия решений.

Не учитывать данного обстоятельства нельзя. Особенно в тех случаях, когда диагностическая программа проводится в национальных группах, исповедующих свою религию, живущих в соответствии со своими собственными традициями. Так, например, серповидноклеточная анемия, о которой я уже говорил, чрезвычайно распространена среди черного населения США (болезнь эта «родом» из Африки), а среди белого ее практически нет. Диагностика же болезни необходима, во-первых, для проведения лечения, во-вторых, для

распознавания гетерозиготного носительства, а значит, и для прогнозирования потомства. Однако здесь необходима предельная осторожность и тактичность, поскольку цветное население страны очень эмоционально воспринимает констатацию какого бы то ни было отличия между собой и белыми гражданами США, усматривая в том попытку расистского обоснования неполноценности негров.

Вообще при диагностике гетерозиготных состояний может возникнуть немало вопросов этического характера, как они возникают, например, сейчас для носителей вируса СПИД. Выявление гетерозиготности по наследственному заболеванию накладывает нередко серьезные психологические ограничения на поведение индивидов, поскольку не исключена дискриминация гетерозиготных носителей патологических генов со стороны здоровых людей (например, отказ от вступления в брак, высмеивание и т. д.). Но что еще более важно, могут быть и необоснованные ограничения при приеме на работу, отказ в страховании и т. п.

Во всех подобных случаях необходимо самым внимательным образом соблюдать этические нормы, особенно со стороны врача. Вне всякого сомнения, любая диагностика гетерозиготности должна осуществляться добровольно. И в многочисленных экспедициях нашего института, проводимых в разных республиках страны, этот принцип никогда не нарушался.

И еще об одной проблеме нельзя забывать врачу при организации обследования на гетерозиготность: диагностика таких заболеваний должна быть подкреплена мерами по профилактике наследственных болезней всеми возможностями медико-генетического консультирования и пренатальной (внутриутробной) диагностики. Дело это нелегкое. Оно требует и материального, и жилищного обеспечения, и дополнительного медицинского обслуживания и т. д. В то же время, если врач остановится только на первых этапах выполнения программы диагностики гетерозиготности, то она окажется неоправданной с моральной точки зрения и скорее нанесет больным психологический ущерб, нежели помощь.

Хорошим примером эффективной программы диагностики гетерозиготности является программа выявления носителей гена болезни Тея-Сакса среди евреев США.

Ей предшествовала широкая санитарная пропаганда программы через церкви, еврейские общины и другие организации. Тем, кто был знаком с первыми шагами программы, со стороны все это представлялось не очень серьезным. В самом деле в реальный успех дела было довольно трудно поверить, но организаторы и устроители обследований оказались последовательными людьми, обеспечили квалифицированным медицинским и лабораторным обследованием всех обратившихся. В случаях, когда это было необходимо, супружеские пары получали медико-генетическое консультирование и, наконец, проходили пренатальную диагностику. Такой подход к проблеме сделал программу профилактики болезни Тея-Сакса очень эффективной. Одновременно хочу подчеркнуть, что на всех этапах этой многотрудной работы полностью соблюдались нормы врачебной этики.

Вопросы морали и врачебного искусства, наверное, нигде так тесно не переплетаются друг с другом, как в медико-генетическом консультировании. Давайте разберем некоторые примеры из практики.

Семья обратилась к врачу-генетику по поводу прогноза здоровья будущего ребенка. Первый ребенок у них страдает несовершенным остеогенезом (заболевание сопровождается переломами костей). В этом конкретном случае пренатальная диагностика невозможна, и врач-генетик, сделав окончательное заключение и объяснив его супругам, дает рекомендацию воздержаться от деторождения (риск равен 25 процентам, это высокий риск). Какова должна быть форма (или манера) рекомендации — директивная, просто информативная, рассудительная? Все это зависит от ситуации в семье (характер супругов, степень желания иметь ребенка и т. д.) и от «почерка» врача. Главное, чтобы родители приняли правильное решение. А это достигается далеко не всегда. Ведь даже в случаях рекомендации деторождения (вероятность рождения больного ребенка должна быть не более 10 процентов) родители идут на это только в 50 процентах случаев, а половина, выслушав объяснения врача и его совет, так и не решается иметь ребенка.

Но при любом медико-генетическом консультировании, при любой форме рекомендации (даже директивной) решение о деторождении принимает сама семья.

Это правило закладывали в «фундамент» генетического обследования еще наши выдающиеся генетики 20-х годов. Так что его скорее можно назвать законом, непременным условием успеха медико-генетического консультирования.

Разумеется, врач, осуществляющий консультирование, должен быть высокопрофессиональным специалистом и высокогуманным к консультируемым. Ну, например, на консультировании может возникнуть вопрос о соответствии паспортного и биологического отцовства или материнства (так называемое «ложное родительство»). Врачу надлежит здесь проявить чуткость к пациентам и сохранять тайну, дабы не причинить нечаянно морального ущерба семье.

К нам в институт довольно часто обращаются женщины с просьбой генетически «доказать» отцовство ребенка. Обращаются потому, что хотят это сделать не через суд, а самостоятельно. Причины здесь могут быть разными, случается, что за этим скрывается предполагаемый шантаж, а иногда мотивы, побудившие женщину прийти к нам, просто непонятны. Естественно, что проводить такие анализы можно только в порядке судебно-медицинской экспертизы, и мы именно это терпеливо объясняем пациенткам. И все же часто обратившиеся приводят массу «доводов», почему именно они не хотели бы действовать через суд. А правило есть правило, и исключения из него не должно быть, поскольку оно явилось бы не только нарушением юридического характера, но и отступлением от врачебной этики. Если оно будет нарушено, то будет нанесен ущерб другому лицу.

Но не думайте, что с такого рода обращениями приходят в Институт только женщины... Отнюдь... Как правило «конспиративно», втайне от жены (иногда и открыто) обращаются и мужчины с просьбой проверить, его ли это ребенок (чаще почему-то обращаются отцы сыновей). Позиция генетика в таких случаях остается той же. Никакая самодеятельность тут не должна иметь места, никаких отклонений от узаконенных рассмотрений. В противном случае семейная драма может принять еще более непоправимый характер.

Ну а как быть в случае, если вопрос об истинном родительстве (материнстве или отцовстве — безразлично) возникает из необходимости в процессе медико-ге-

нетического консультирования? Что же, случается и такое. Например, в нашем институте консультировалась семья из Таджикистана по поводу гемоглобинопатии. И странное дело: результаты анализа родителей и трех детей никак не укладывались в простую схему наследования этого заболевания. «Виной» тому был один из сыновей, анализ крови которого не «состыковывался» с общесемейным. В принципе его анализы можно было бы объяснить маловероятным, но вполне возможным генетическим событием. Но могло быть и другое — ребенок в данной семье мог оказаться... приемным. Сопоставив группы крови всех членов семьи, мы вместе с врачом-генетиком, проводившим консультирование, пришли именно к такому выводу. Затем очень деликатно разъяснили сложившуюся ситуацию матери, и она рассказала нам, что действительно — это сын ее сестры, у которой было много детей. В самом начале супружеской жизни они усыновили ребенка и «даже себе старались не признаваться в том, что он приемный».

Такой характер обследования и выяснение родственных связей действительно облегчили нам консультацию и обеспечили постановку более точного прогноза здоровья детей в этой семье. В то же время мы не нарушили деонтологических принципов, не повредили семье. Сохранение врачебной тайны в таких случаях обязательно. Факт «ложного родительства», если он будет установлен при уточнении прогноза здоровья будущего потомства, не должен обсуждаться с консультируемым. Ему об этом просто не надо знать. В противном случае можно нанести непоправимый моральный вред семье. Вред, по сути дела, ничем не оправданный.

И еще один вопрос хотелось бы мне затронуть в связи с медико-генетическим консультированием. Связан он с предложением о добрачных (точнее, предбрачных) генетических консультациях в широких масштабах. Мол, проверьте жениха и невесту, совместимы ли они, будут ли их дети здоровыми?

Такие советы, рекомендации, а иногда даже настоятельные указания исходят, как правило, из уст педагогов, инженеров и даже врачей. Иначе говоря, от той прослойки населения, которая в той или иной мере интересуется человеком. На данную тему говорят и на совещаниях, в дружеских беседах и даже в прессе

(у нас в стране этот вопрос поднимался в «Литературной газете»).

На первый взгляд в таком предложении нет ничего плохого. Вроде бы и продиктовано оно заботой о здоровье детей, а следовательно, и о счастье семьи. На самом деле его постановка правомерна только при условии, если на то существуют специальные медицинские показания, то есть наличие наследственных болезней в семье жениха или невесты. В противном случае консультирование с целью «поиска» всех возможных болезней (а мы видели, насколько разнообразен каждый человек) просто нереально, да еще в массовых масштабах. К тому же я совсем не уверен, что с этической точки зрения подобный генетический «анализ» родословных жениха и невесты оправдан, да еще в обязательном порядке. Не сродни ли все это евгеническим ограничениям вступающих в брак?

Дородовая диагностика наследственных болезней, о которой мы уже рассказывали, так же, как и прогресс в других разделах медицинской генетики, поставила перед врачами, родителями, родственниками больных некоторые гуманистические вопросы. Так, я уже говорил об этом, некоторые зарубежные генетики католического вероисповедания возражают против пренатальной диагностики, поскольку их вероисповедание считает вмешательство в природу человека великим грехом. Вот почему следует особенно подчеркнуть необходимость законодательного разрешения на прерывание беременности, если у плода диагностирована наследственная болезнь.

Итак, многие этические проблемы возникали, возникают и будут возникать в связи с прогрессом генетики. Но решать их всегда необходимо только на основе общих принципов гуманизма. Это особенно важно подчеркнуть в связи с большой международной программой «Геном человека», реализация которой даст большие возможности управления наследственностью человека. Не приведет ли такой прогресс к падению моральных ценностей, возрождению евгеники, проектов создания интеллектуальной расы и т. п.? Или, например, евгенической генетической инженерии, то есть использованию генетической инженерии (рекомбинантной ДНК-технологии) для применения формирования таких признаков,

как умственное развитие, личностные характеристики?

Эти признаки контролируются сотнями (может быть, тысячами) генов, взаимодействующих с множественными факторами среды. Гены эти еще не идентифицированы. Более того, нет инструментов для управления этими сложными признаками, и не ожидается этого в предвидимом будущем.

Страхи, что евгеническая генетическая инженерия может быть использована аморальным правительством для социальной программы, вызывают обеспокоенность при развитии генной терапии. Эти страхи нереалистичны в терминах сегодняшних достижений. Публичные дискуссии о потенциальном неправильном использовании новых технологий являются важной частью процесса принятия решения в современном обществе. Евгеническую генную инженерию обсуждать преждевременно из-за сложности вовлекаемых систем.

Чтобы избежать тяжелых, а иногда и непоправимых ошибок, по мнению специалистов, в области этики и социологии уже теперь должны строго соблюдаться в генетике человека следующие три принципа:

1. Люди не должны подвергаться генетическому обследованию без их согласия;

2. Результаты генетического обследования обязаны быть строго конфиденциальными, информация о генетическом строении каждого человека — это врачебная тайна, не подверженная обсуждению и недоступная для гласности;

3. Методы генной инженерии можно использовать только для диагностики и лечения болезней; но ни при каких обстоятельствах нельзя применять их для изменения генотипа человека.

Из многообещающих достижений и перспективных направлений генетики время отбирает действительно стоящие. Возьмем, к примеру, идею клонирования человека. Примерно двадцать лет назад перспектива выращивания двойника из одной соматической клетки так долго обсуждалась, что казалось, вот-вот двойник появится. Писали на эти темы книги и создавали мультфильмы. Но дальнейшая экспериментальная разработка этого вопроса показала, что фантазия ученых остается фантазией, а природа — природой. Она строго охраня-

ет свои секреты. Поэтому некоторые методы (искусственное осеменение, оплодотворение в пробирке, дородовая диагностика) стали практикой, а другие предложения или изобретения остаются в области научной фантастики. А книги, которые писались по этим вопросам, переносятся со временем в книгохранилища малого спроса.

* * *

Современные проблемы генетики решаются в лабораториях и на полях, в стерильных боксах и космических кораблях, в клиниках и экспедициях, за письменным столом и в ЭВМ. От решения генетических проблем во многом зависят и экология планеты, и обеспечение продовольствием непрерывно растущего населения планеты, и успехи в борьбе за здоровье населения. Темпы развития науки сейчас таковы, что быть слишком дальнозорким почти так же опасно, как и близоруким. Правильно поставленные вопросы решаются удивительно быстро и, кажется, все быстрее и быстрее, как это видно на примере изучения генома человека, за счет технического оснащения. Но еще более впечатляет технология практического применения открытий. Технологические разработки идут следом за открытиями и подхватываются производством. Например, от первой постановки вопроса о генной инженерии до создания новой отрасли производства — биотехнологии — прошло только 7 лет. А всего лишь за 10 лет биотехнология превратилась в одну из самых перспективных и «выгодных» отраслей. А ведь в ее основу были положены генетические или, в более широком смысле, биологические открытия.

Другой пример из медицинской генетики — дородовая (пренатальная) диагностика наследственных болезней. От формулировки концепции и первых робких попыток до широкого внедрения в клиническую практику в развитых странах прошло всего лишь 5 лет. Теперь уже, если использовать все возможности, предоставленные генетикой и медициной, почти половина всей наследственной патологии может предупреждаться.

И таких примеров ускоренного развития науки много. С каждым новым открытием видны новые горизонты

непознанного. И замечательно, что процесс познания безграничен.

В генетику приходит молодежь из биологии, медицины, сельскохозяйственных наук, математики. Наука наша увлекает своей логикой, загадочностью явлений, практической высокой рентабельностью открытий, да и просто неизвестно чем. Пусть каждого, кто приходит в генетику, она возьмет за сердце на всю жизнь, пусть он влюбится в каждую новую, им сформулированную, тему, в новый эксперимент. Только при этом условии ему будут сопутствовать удачи и успехи на нелегком генетическом пути, и тогда, как сказал Д. И. Менделеев, «посев научный взойдет для жатвы народной».

ОГЛАВЛЕНИЕ

ИБ № 6366

Бочков Николай Павлович

ГЕНЫ И СУДЬБЫ

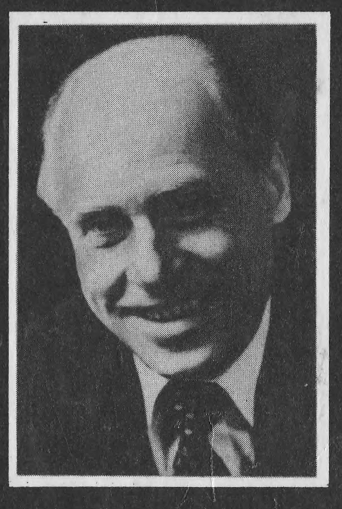
Заведующий редакцией **В. Щербаков**
Редактор **В. Федченко**
Художник **П. Перевезенцев**
Художественный редактор **Т. Войткевич**
Технический редактор **Т. Шельдова**
Корректоры **Н. Хасаия, Т. Пескова**

Сдано в набор 15.03.90. Подписано в печать 05.10.90. Формат 84 × 108 1/32. Бумага кн.-журн. имп. Гарнитура «Литературная». Печать высокая. Усл. печ. л. 13,44. Усл. кр.-отт. 13,86. Уч.-изд. л. 13,6. Тираж 100 000 экз. Цена 1 р. 30 к. Заказ 1071.

Типография ордена Трудового Красного Знамени издательско-полиграфического объединения ЦК ВЛКСМ «Молодая гвардия». Адрес ИПО: 103030, Москва, Сущевская, 21.

ISBN 5-235-00804-9

Эврика



НИКОЛАЙ ПАВЛОВИЧ
БОЧКОВ

Академик АМН СССР, почетный член ряда зарубежных научных обществ, лауреат Государственной премии СССР, заведующий кафедрой медицинской генетики 1-го Московского медицинского института имени И. М. Сеченова, Н. П. Бочков посвятил 30 лет своей жизни генетике человека. Этот его выбор оказался удачным для реализации врачебного образования и генетического мышления. Здесь и исследования теоретических и прикладных аспектов наследственности и изменчивости человека; и эксперименты в Москве, Сухуми, Обнинске, Мэдисоне (США) по влиянию ионизирующего излучения и химических веществ на хромосомы человека; и научные экспедиции на Памир, в Узбекистан, в Сибирь. Его знания, научные идеи и методы работы развиваются его учениками во всех уголках Союза и за рубежом.
О своих научных исследованиях он рассказал в пяти монографиях, в 250 статьях и более чем в 30 странах на пленарных заседаниях международных конгрессов и конференций.
«Гены и судьбы» — первая его книга в серии «Эврика».

1 р. 30
МОЛОДАЯ ГВАРДИЯ